

СИНТЕЗ НОВОГО 10,11-ДИДЕГИДРОАНАЛОГА ЭПОТИЛОНА D

© 2021 г. Р. Ф. Валеев, Г. Р. Сунагатуллина, В. В. Лоза, А. Н. Лобов, М. С. Мифтахов*

Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: tsynth@anrb.ru

Поступила в редакцию 29.12.2020 г.
После доработки 11.01.2021 г.
Принята к публикации 13.01.2021 г.

Синтезирован хиральный 10,11-дидегидроаналог эпотилона D с изостерическим замещением на участке C¹⁵–C³ природных эпотилонов.

Ключевые слова: эпотилон D, аналоги, синтез, источники хиральности, R(-)-карвон, R(-)-пантолактон, S(+)-оксазолидин-2-он Эванса, межмолекулярная этерификация, реагенты Ямагучи и Мукаяма, метатезисное циклозамыкание, реагент Граббса

DOI: 10.31857/S0514749221060033

ВВЕДЕНИЕ

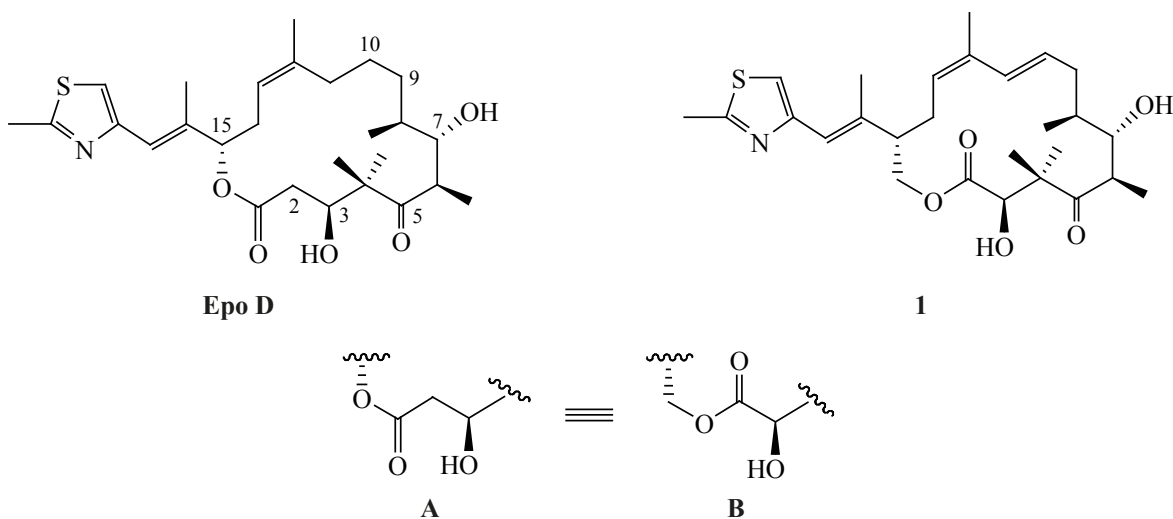
Эпотилоны (Еро) – таксолподобного действия макролиды – представляют интерес в качестве основы (scaffold) в дизайне и синтезе новых структур с высокой противоопухолевой активностью [1, 2]. Основная задача таких исследований – получение метаболически и химически более устойчивых и более активных аналогов по сравнению с природными Еро. К настоящему времени изучено влияние на биологическую активность таких структурных модификаций как замена тиазольной части на ароматические фрагменты, функционализация C¹¹–C¹²-двойной связи, вариации с заместителями в боковой цепи при C⁵, расширение макроцикла, замена лактонной функции на лактамную и др. [3–6].

Из числа исследуемых в настоящее время Еро полусинтетический лактам Еро В ixaberilone разрешен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2007 г. и применяется для лечения агрессивных и невосприимчивых форм метастатического рака молочной железы [7].

Целью данной работы было получение нового «глубоко» модифицированного диенового аналога Еро D **1**, в котором C³–C¹⁵-фрагмент **A** природного Еро D заменен на изостерный фрагмент **B** (рис. 1). Полагаем, что преобразование C¹⁵-аллилово-спиртового фрагмента **A** в Еро D на гомоаллиловую группу в соединении **1** приведет к заметному увеличению химической устойчивости последнего. Кроме того, наличие в структуре **1** Δ^{10,11}-двойной связи, как и в Еро 190, приведет к увеличению противоопухолевой активности [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основу синтеза принят линейный подход, предполагающий поэтапное сочетание отдельно приготовленных хиральных субъединиц, которые были синтезированы по ранее разработанным схемам из коммерчески доступных R(-)-карвона, R(-)-пантолактона, γ-бутиролактона и S(+)-оксазолидин-2-она Эванса при построении хирального Me-содержащего центра в данном блоке. На завершающей стадии синтеза **1** планировали использовать технологию Ru-катализируемого


 Модифицирование на участке C³–C¹⁵ природного Epo D

метатезисного циклозамыкания (RCM) [9, 10] ациклического предшественника **1** (схема 1).

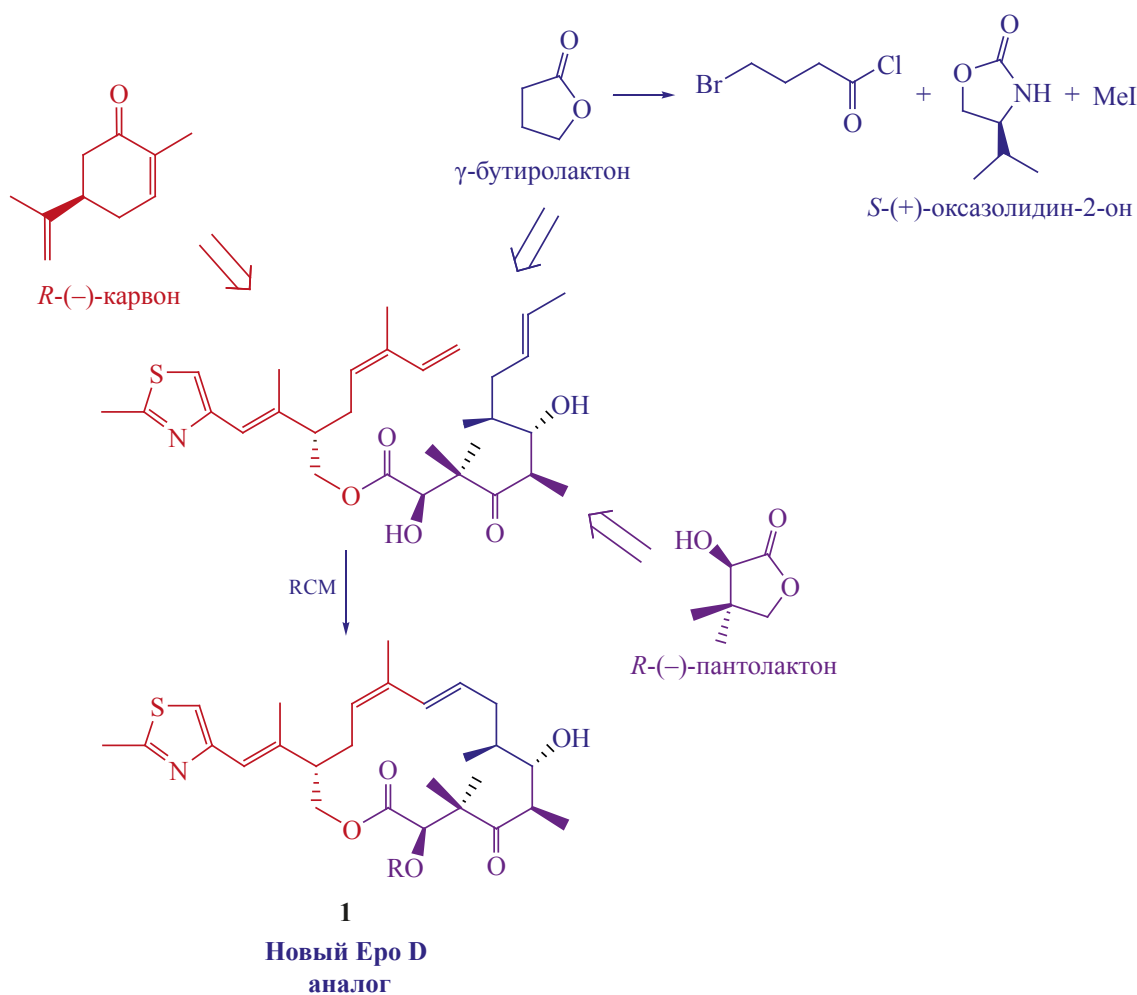
Блок **5**, предназначенный для использования при построении верхней полусферы **1**, синтезировали из *R*-карвона (схема 2) через ациклическое моно TBS-производное соответствующего диола – спирт **2**. 12-Стадийный синтез спирта **2**, описанный нами ранее [11], был улучшен и число стадий сокращено до 10 [12]. Блок **2** привлекателен прежде всего тем, что содержит стереохимически чистую «происшедшую» из *R*-карвона тризамещенную *Z*-двойную связь Epo. Далее на пути к соединению **5** тиазолсодержащий спирт **2** ввели в реакцию TEMPO-катализируемого окисления PhI(OAc)₂ [13] и с высоким выходом получили альдегид **3**. Осуществить метилирование альдегида **3** *in situ* генерируемым метилентрифенилфосфораном не удалось. При этом выход соединения **4** был крайне низким, основным продуктом реакции была низкополярная смолообразная масса (предположительно промежуточные бетаины). Напротив, желаемый триен **5** был получен с хорошим выходом в условиях олефинирования по Джулиа–Кочински [14]. Снятие TBDPS-защитной группы в соединении **4** гладко протекает в системе CH₂Cl₂–MeOH–*p*-TSAcat и приводит к одному из ключевых блоков **5**.

Блок **6** для нижней полусферы **1** синтезировали из *R*-(–)-пантолактона (схема 3) [15]. Также в наших предыдущих публикациях были приведены результаты альдольной конденсации кетона **6**

и альдегида **7** [16] с получением соединения **8**. В свою очередь использованный в той реакции блок **7** синтезировали по методу асимметрического алкилирования Эванса с участием 4-бромбутироилхлорида и MeI [17, 18]. Дальнейшее продвижение от соединения **8** к соединению **12** включало стадии блокировки свободной гидроксильной группы **8** в виде TES-эфира **9** и стадию олефинирования **9** по Джулиа–Кочински с ацетальдегидом. В отличие от терминальных, полученный «внутренний» *E*-алкен, согласно [19, 20], должен быть менее подверженным изомеризации и ациклической полимеризации в условиях метатезиса. Переход соединений **10**→**11**→**12** был выполнен без сложностей по известным методикам и кислота **12** была введена в следующую стадию межмолекулярной этерификации.

Полученные спирт **5** и кислота **12** были испытаны в стандартных условиях межмолекулярной этерификации по Ямагучи [21]. Для активации вначале кислоту **12** обработкой 1,4,6-трихлорбензоилхлоридом в ТГФ в присутствии Et₃N превращали в смешанный ангидрид, в массу при перемешивании добавляли спирт **5** и затем в течение 5 ч прикапывали раствор 0.25 экв 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) в ТГФ. При этом по ТСХ наблюдали образование двух соединений, которые были выделены колоночной хроматографией на SiO₂. Минорный продукт (~7%) по структуре соответствовал образцу соединения **14**, полученного ацилированием спирта **12** трихлорбензоилхлори-

Схема 1



R = H, MOM; MOM-метоксиметил.

дом в стандартных условиях (схема 4). Выход основного продукта **13** был на уровне 21%.

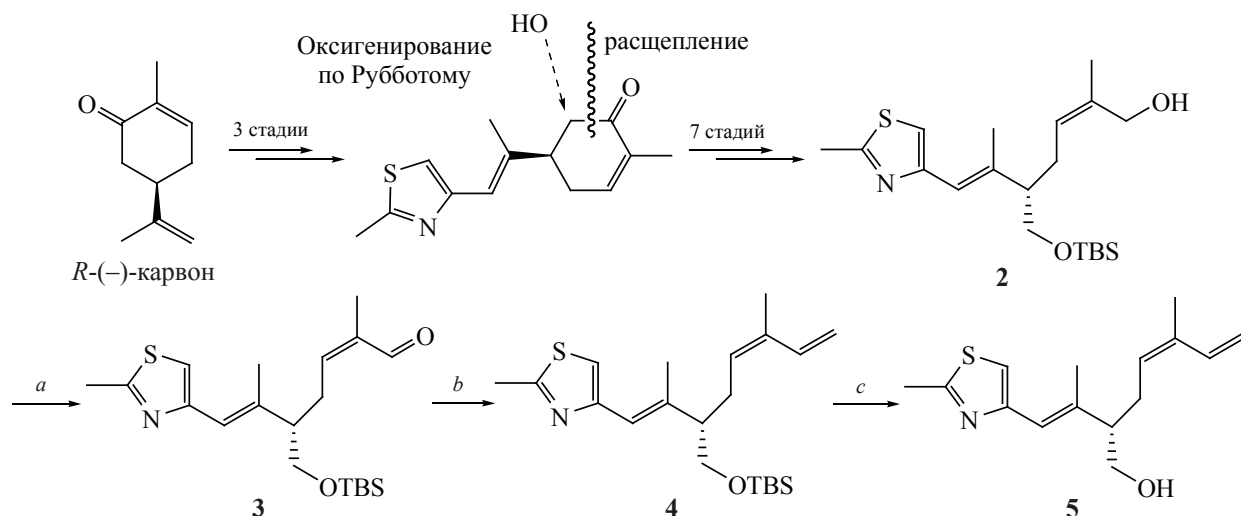
Для удобства восприятия структурная формула **13** и данные спектров приведены ниже в табл. 1.

Касательно «происхождения» соединения **14** (схема 5) отметим, что побочный продукт образовался в результате атаки спирта по трихлорбензоильной карбонильной группе в промежуточном смешанном ангидриде **A** (путь *b*). В альтернативном варианте, чтобы исключить нежелательное побочное направление для активации кислотной компоненты **12**, использовали реагент Мукаямы [22]. В этом случае минимизировано образование подобных соединению **14** побочных продуктов взаимодействия спирта с интермедиатом **B** и выход эфира **13** составил 45%.

На следующей стадии полученный по схеме 4 (вариант *a*) блок **13** испытали в ключевой RCM-реакции с использованием Ru-катализатора Граббса II поколения в условиях высокого разбавления (10 ммоль) и после обработки реакционной массы, ожидаемый продукт циклизации соединения **15** выделили с выходом 20% (схема 6).

Однако, согласно спектральным данным, полученное соединение представляло собой смесь двух изомеров в соотношении ~1:1.5 (ЯМР ^1H). При этом, вновь образованная 10,11-двойная связь у обоих изомеров была трансoidalной (J 15.5 Гц). К тому же возможная *Z,E*-изомеризация в C^{12} центре также исключалась, поскольку в спектре ЯМР ^{13}C обоих изомеров сдвиги C^{12} -Me были одинаковыми ($\delta_{\text{C}^{12}}$ 20.50 м.д.). Поэтому возможность образова-

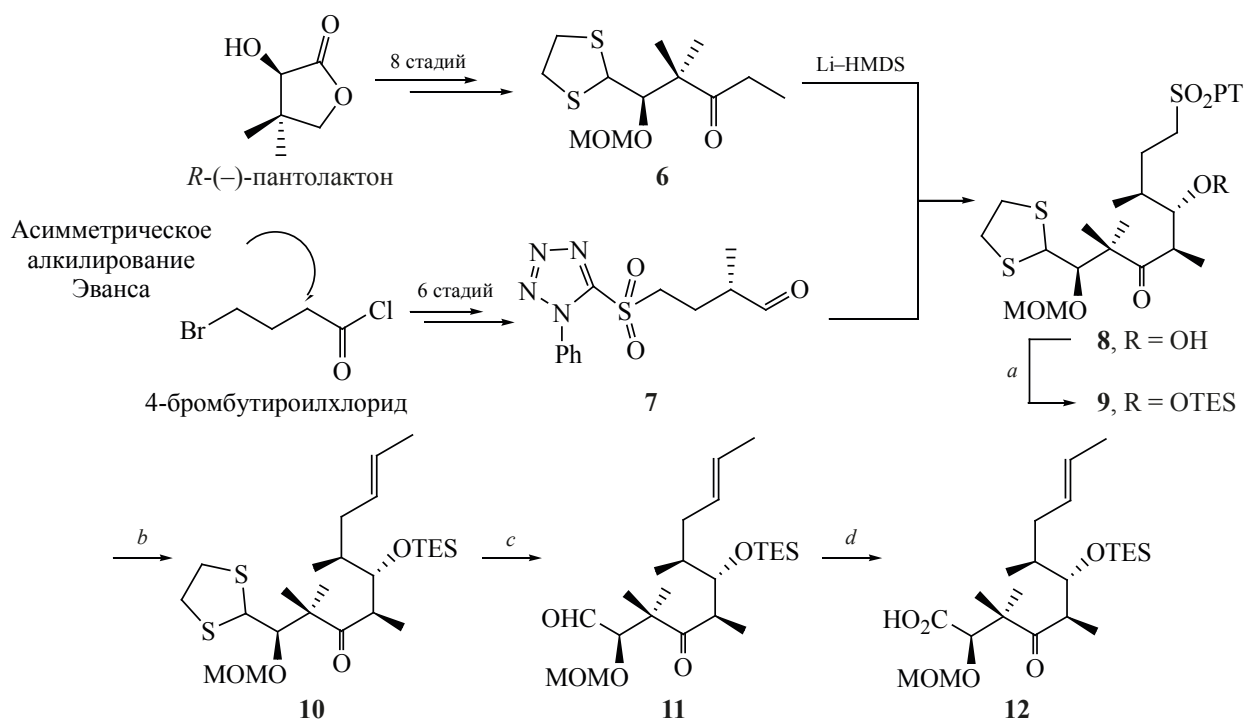
Схема 2



Реагенты и условия: *a*, TEMPO, PhI(OAc)₂, CH₂Cl₂, 20°C, 6 ч, 92%; *b*, MeSO₂PT, KHMDS, ТГФ, -78°C, 30 мин, 88%; *c*, *p*-TSA, CH₂Cl₂-MeOH (1:1), 20°C, 5 ч, 95%.

TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил, PhI(OAc)₂ – фенилйоддиацетат, MeSO₂PT – 5-(метилсульфонил)-1-фенил-1*H*-тетразол, KHMDS – гексаметилдисилазид калия.

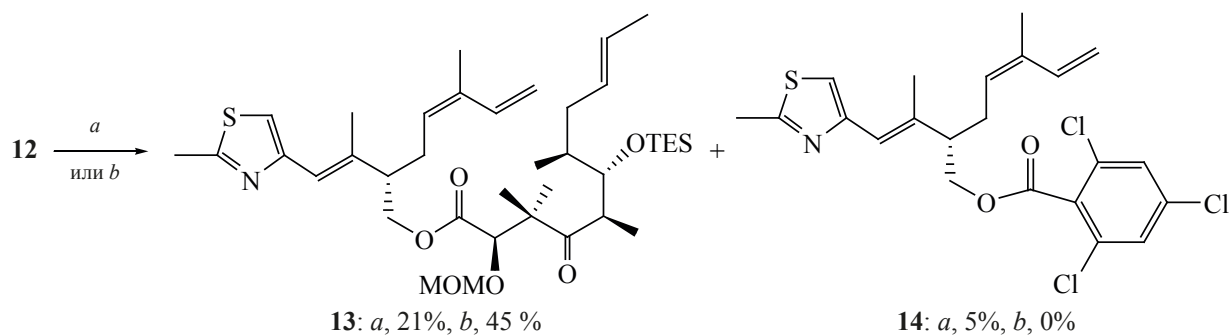
Схема 3



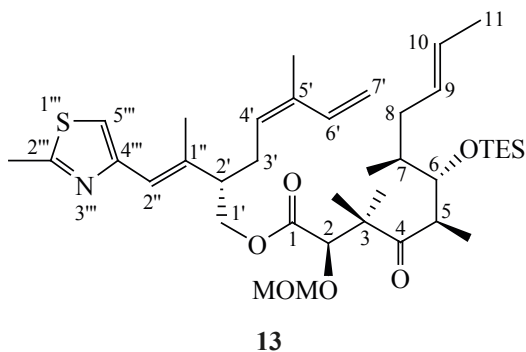
Реагенты и условия: *a*, Et₃SiOTf, 2,6-лутидин, CH₂Cl₂, 0–5°C, 20 мин, 77%; *b*, KHMDS, -78°C, ТГФ, 10 мин, затем CH₃CHO, -78°C, 20 мин, 83%; *c*, CaCO₃, MeI, Me₂CO-H₂O (4:1), 50–60°C, 72 ч, 69% за две стадии; *d*, 2,3-диметилбутен-2, NaClO₂, Na₂HPO₄, *t*-BuOH-ТГФ-H₂O (5:5:1), 16 ч, 20°C, 81%

Et₃SiOTf – триэтилсиллтрифлат, KHMDS – гексаметилдисилазид калия, *t*-BuOH – 2-метилпропанол-2.

Схема 4



Реагенты и условия: *a*, 2,4,6-трихлорбензоилхлорид, Et₃N, ТГФ, 20°C, 2 ч, затем 5, DMAP в ТГФ, 5 ч;
b, 2-хлор-1-метилпиридиний иодид, Bu₃N, ТГФ.

Таблица 1. ЯМР ¹H и ¹³C эфира 13

Номер атома	¹³ C, acetone- <i>d</i> ₆	¹ H, acetone- <i>d</i> ₆
1	171.23	—
2	81.20	4.38 с (1H, 2-H)
3	51.69	—
3-CH ₃	20.42	1.16 с (3H, 3-CH ₃)
3-CH ₃	22.70	1.30с (3H, 3-CH ₃)
4	216.37	—
5	44.79	3.26 м (1H, 5-H)
5-CH ₃	15.60	1.08 д (3H, <i>J</i> 6.9 Гц, 5-CH ₃),
6	78.67	3.86 м (1H, 6-H)
CH ₂ OSiEt ₃	5.91	0.67 м (6H, SiCH ₂)
CH ₃ OSiEt ₃	7.22	0.99 м (9H, SiCH ₂ CH ₃)
7	38.92	1.46 м (1H, 7-H)
7-CH ₃	17.68	0.89 д (3H, <i>J</i> 6.9 Гц, 7-CH ₃)
8	34.65	1.76 м (1-H, 8-H _A) 2.20 м (1H, 8-H _B)
9	131.05	5.40 м (1H, 9-H)

Таблица 1. (продолжение).

Номер атома	^{13}C , acetone- d_6	^1H , acetone- d_6
10	126.54	5.42 м (1H, 10-H)
11		1.63 д (3H, J 4.7 Гц, 11-H)
7'	114.19	5.10 д (1H, $J_{\text{цис}}$ 10.9 Гц, 7'-H $_{\text{цис}}$) 5.23 д (1H, $J_{\text{транс}}$ 17.1 Гц, 7'-H $_{\text{транс}}$),
6'	134.18	6.87 д.д (1H, J 17.1, 10.9 Гц, 6'-H)
5'		
5'-CH $_3$	19.92	1.79 с (3H, 5'-CH $_3$)
4'	128.98	5.45 м (1H, 4'-H)
3'	28.59	2.41 д.т (1H, J 14.6, 8.1, 7.3 Гц, 3'-H) 2.52 д.д.д (1H, J 14.6, 7.3, 7.3 Гц, 3'-H)
2'	49.74	2.65 м (1H, 2'-H)
1'	66.56	4.15 д.д (1H, J 11.0, 6.0 Гц, 1'-H $_A$) 4.32 д.д (1H, J 11.0, 8.2 Гц, 1'-H $_B$)
OCH $_2$ O	97.56	4.56 м (2H, OCH $_2$ O)
CH $_3$ O	56.45	3.27 с (3H, CH $_3$ O)
2''	122.04	6.37 с (1H, 2''-H)
1''	139.26	—
1''-CH $_3$ O	15.74	2.11 с (3H, 1''-CH $_3$)
1'''	—	—
2'''	164.71	—
2'''-CH $_3$	18.93	2.66 с (3H, 2'''-CH $_3$)
3'''	—	—
4'''	155.74	—
5'''	116.58	7.13 с (1H, 5'''-H)

^a Сигналы ЯМР ^1H и ^{13}C приведены для образца индивидуального **13**, полученного с использованием реагента Мукаяма (методика для **13**, опыт б)

ния 12-*E*-изомера исключалась, равно, как и изомерии по C^7 центру. Напротив, здесь вполне реальна изомерия по C^3 -центру, этот центр может инвертироваться через енолообразование. Наблюдаемые в спектре значительные различия в сдвигах сигналов $\text{C}^{1'}$, C^{15} , C^{14} могут быть связаны с *транс*-аннулярным влиянием ОМОМ-заместителя в 3 α -эпимере **15b**.

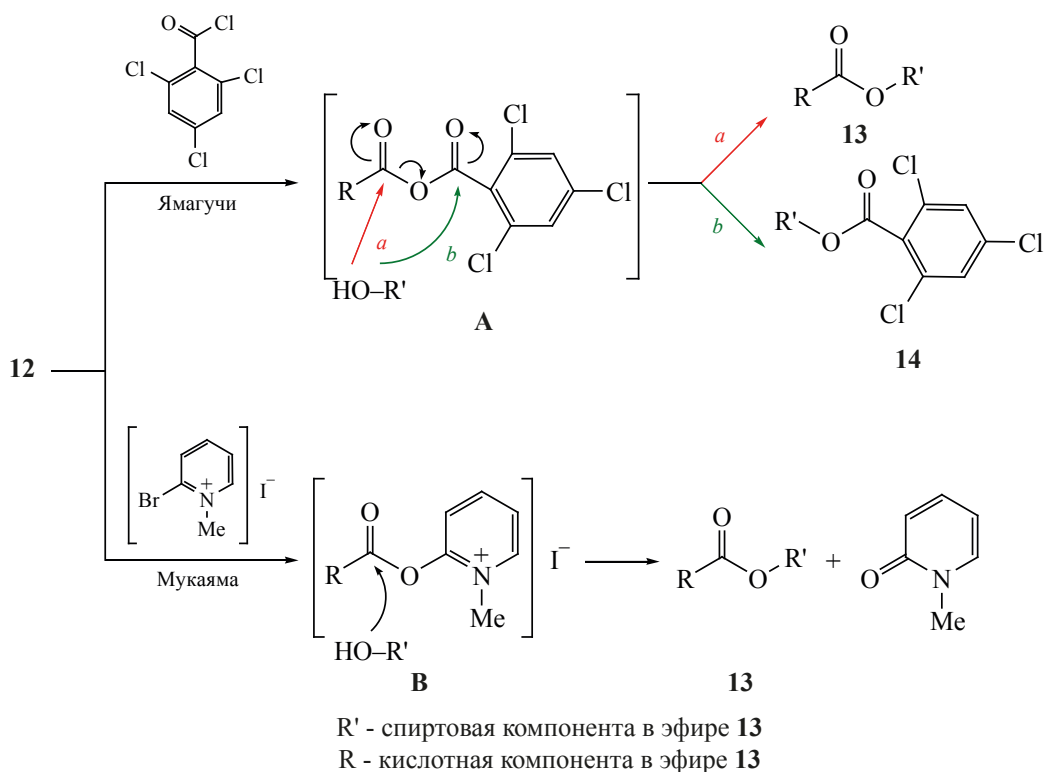
Из-за низких выходов на стадии этерификации по Ямагучи и образования трудноразделимых изо-

мерных соединений **15a**, **b** этот вариант далее не разрабатывался.

Структурные формулы и спектральные данные индивидуального стереоизомера **15a** и его изомера **15b** приведены ниже в табл. 2 и в табл. 3.

Полагая, что в условиях получения соединения **13** по Ямагучи (схема 4, путь *a*), а также в ходе циклизации эфира **13** на катализаторе Граббса вполне возможна эпимеризация в его C^3 -центре, в реакцию был введен образец соединения **13**, полу-

Схема 5

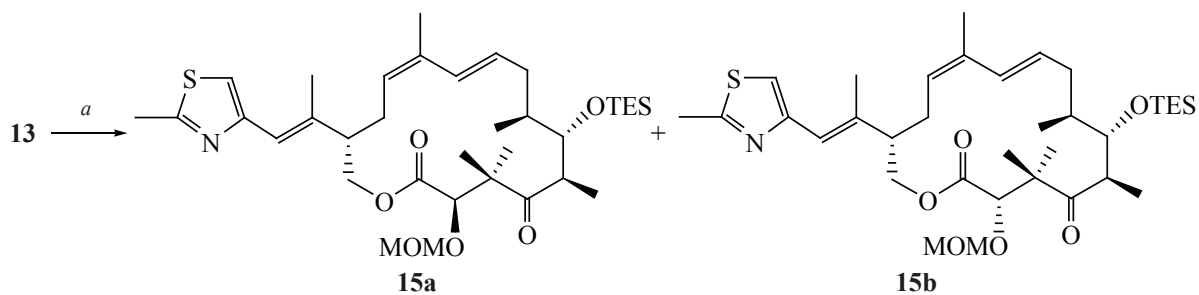


ченный по методу Мукаймы (схема 4, путь *b*), существенно сократив при этом время реакций, как на стадии этерификации, так и на стадии циклизации. В этом случае выход соединений **15** удалось поднять до 45% и получить индивидуальный стереоизомер **15a**. Кислотный гидролиз **15a** привел к соединению **1** с выходом 60% (схема 7).

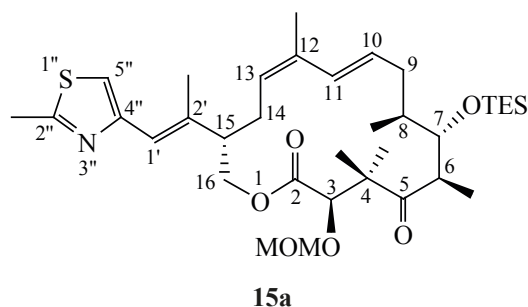
Структурная формула и спектральные данные целевого аналога Еро **1** приведены ниже в табл. 4.

Деблокирование MOM-защитной группы в соединении **1** оказалось затруднительным, несмотря на апробацию ряда методов [23]. Поэтому в биотестировании был испытан MOM-эфир **1**, который проявил умеренную цитотоксичность в отношении испытанных линий раковых клеток (Hek293, SH-SY5Y, MCF-7, A549). Очевидно, наличие MOM-защитной группы в фармакологически значимом C³-гидроксильном центре значительно снижает токсичность. Видимо, предпринятое «глубокое» модифицирование на участке C¹⁵-C³ (**A** на **B**, рис.1)

Схема 6



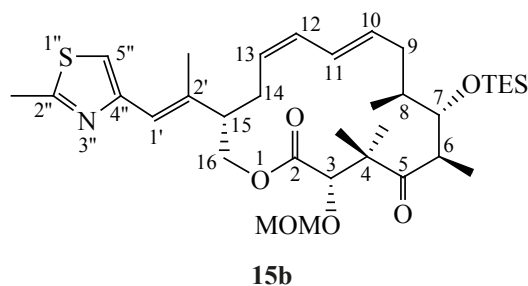
Реагенты и условия: *a*, Граббс II (10 мол %), CH₂Cl₂ (1.0 ммоль), 20°C, 12 ч, 20%.
Граббс II – [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидениден]дихлор(фенилметилен)-(трициклогексилфосфин)рутений.

Таблица 2. ЯМР ^1H и ^{13}C мажорного изомера **15a**


Номер атома	^{13}C , CDCl_3	^1H , CDCl_3
1	–	–
2	170.52	–
3	80.00	4.43 с (1H, 3-H)
4	51.81	–
4- CH_3	20.69	1.08 с (3H, 4- CH_3)
4- CH_3	23.10	1.32 с (3H, 4- CH_3)
5	216.77	–
6	44.26	3.22 м (1H, 6-H)
6- CH_3	16.73	1.10 д (3H, $^3J_{6,8}$ 6.8 Гц, 6- CH_3)
7	78.15	3.85 д.д (1H, $^3J_{7-8}$ 7.7, $^3J_{6-7}$ 1.8 Гц, 7-H)
8	39.78	1.44 м (1H, 8-H)
8- CH_3	18.25	1.03 д (3H, $^3J_{6,9}$ 6.9 Гц, 8- CH_3)
9	35.50	2.03 м (1H, 9- H_A) 2.20 м (1H, 9- H_B)
10	129.12	5.74 д.д.д (1H, $^3J_{10-13}$ 15.7, $^3J_{10-9A}$ 10.7, $^3J_{10-9B}$ 4.3 Гц, 10-H)
11	128.99	6.71 д (1H, $^3J_{11-10}$ 15.7 Гц, 11-H)
12	133.50	–
12- CH_3	20.50	1.80 с (3H, 12- CH_3)
13	126.17	5.36 д.д (1H, $^3J_{13-14B}$ 11.4, $^3J_{13-14A}$ 5.2 Гц, 13-H)
14	27.65	2.11 м (1H, 14- H_A) 3.02 д.д.д (1H, $^2J_{14,13}$ 13.6, $^3J_{14B-13}$ 11.4, $^3J_{14B-15}$ 6.1 Гц, 14- H_B)
15	48.06	2.34 м (1H, 15-H)
16	65.23	4.22 м (2H, 16-H)
OCH_2O	96.90	4.67 с (2H, OCH_2O)
CH_3O	56.84	3.36 с (3H, CH_3O)
1'	120.02	6.38 с (1H, 1'-H)
2'	139.86	–

Таблица 2. (продолжение).

Номер атома	^{13}C , CDCl_3	^1H , CDCl_3
3'	17.71	2.09 с (3H, 3'-H)
4''	153.04	–
5''	115.26	6.90 с (1H, 5''-H)
($\text{CH}_2\text{-SiEt}_3$)	7.07	0.98 м (6H, $\text{CH}_2\text{-SiEt}_3$)
($\text{CH}_3\text{-SiEt}_3$)	5.49	0.64 м (9H, $\text{CH}_3\text{-SiEt}_3$)

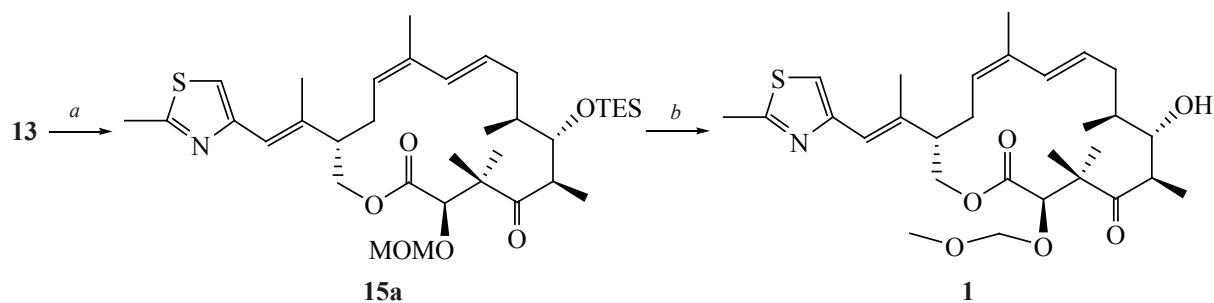
Таблица 3. ЯМР ^1H и ^{13}C минорного изомера **15b**

Номер атома	^{13}C , CDCl_3	^1H , CDCl_3
1	–	–
2	170.59	–
3	80.28	4.52 с (1H, 3-H)
4	51.45	–
4- CH_3	20.82	1.14 с (3H, 4- CH_3)
4- CH_3	23.52	1.32 с (3H, 4- CH_3)
5	217.44	–
6	44.78	3.23 м (1H, 6-H)
6- CH_3	16.96	1.11 д (3H, $^3J_{6.8}$ 6.8 Гц, 6- CH_3)
7	78.22	3.85 д.д (1H, $^3J_{7.8}$ 7.9, $^3J_{6.7}$ 1.7 Гц, 7-H)
8	39.82	1.48 м (1H, 8-H)
8- CH_3	18.31	1.01 д (3H, $^3J_{6.9}$ 6.9 Гц, 8- CH_3)
9	34.46	2.04 м (1H, 9- H_A) 2.22 м (1H, 9- H_B)
10	129.26	5.79 д.д.д (1H, $^3J_{10-13}$ 15.5, $^3J_{10-9A}$ 9.3, $^3J_{10-9B}$ 4.9 Гц, 10-H)
11	129.38	6.69 д (1H, $^3J_{11-10}$ 15.7 Гц, 11-H)
12	134.52	–
12- CH_3	20.50	1.79 с (3H, 12- CH_3)
13	124.43	5.35 д.д (1H, $^3J_{13-14B}$ 9.9, $^3J_{13-14A}$ 7.1 Гц, 13-H)

Таблица 3. (продолжение).

Номер атома	¹³ C, CDCl ₃	¹ H, CDCl ₃
14	27.39	2.43 м (1H, 14-H _A) 2.58 м (1H, 14-H _B)
15	49.62	2.59 м (1H, 15-H)
16	65.76	3.97 д.д (1H, ² J 10.7, ³ J _{16A-15} 11.2 Гц, 16-H _A) 4.37 д.д (1H, ² J 10.7, ³ J _{16B-15} 3.4 Гц, 16-H _B)
OCH ₂ O	97.17	4.73 д (1H, ² J 7.0 Гц, H _A -OCH ₂ O) 4.78 д (1H, ² J 7.0 Гц, H _B -OCH ₂ O)
CH ₃ O	56.99	3.42 с (3H, CH ₃ O)
1'	120.04	6.28 с (1H, 1'-H)
2'	138.83	–
3'	18.00	2.08 с (3H, 3'-H)
1''	–	–
2''	164.52	–
2''-CH ₃	19.19	2.71 с (3H, 2''-CH ₃)
3''	–	–
4''	152.95	–
5''	115.32	6.90 с (1H, 5''-H)
(CH ₂ -SiEt ₃)	7.10	0.98 м (6H, CH ₂ -SiEt ₃)
(CH ₃ -SiEt ₃)	5.52	0.65 м (9H, CH ₃ -SiEt ₃)

Схема 7



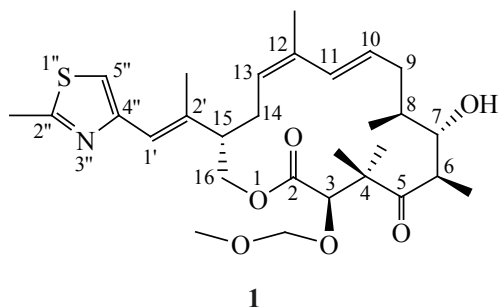
Реагенты и условия: *a*, Граббс II (10 мол %), CH₂Cl₂ (1.0 ммоль), 20°C, 5 ч, 45%;
b, CSA (15 мол %), MeOH–EtOH (1:1).
CSA – камфора–10-сульфокислота

также нежелательно, при модифицировании следует придерживаться максимального сохранения структуры Еро В. Но в то же время эфир **1** ожидаемо отличился химической стабильностью, не претерпевал изменений даже при достаточно жестких условиях кислотного гидролиза MOM-эфиров (MeOH, H⁺-смолы, Δ; HCl–MeOH и др.). Для успеш-

ха, очевидно, на ранних стадиях следует заменить MOM-защитную группу на другую более лабильную группу.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители были очищены и высушены стандартными процедурами перед использо-

Таблица 4. ЯМР ^1H и ^{13}C соединения 1

Номер атома	^{13}C , CDCl_3	^1H , CDCl_3
1	–	–
2	170.1	–
3	78.65	4.37 с (1H, 3-H)
4	52.5	–
4- CH_3	21.5	1.00 с (3H, 4- CH_3)
4- CH_3	20.5	1.30 с (3H, 4- CH_3)
5	218.4	–
6	40.1	3.27 д.к (1H, 3J 6.8, 3J 2.4 Гц, 6-H)
6- CH_3	12.25	1.02 д (3H, J 6.8 Гц, 6- CH_3)
7	72.35	3.76 д.д (1H, J 2.0, 6.8 Гц, 7-H)
7-ОН	–	3.45–3.36 м (1H)
8	36.36	1.95 пентет (1H, J 6.7 Гц, 8-H)
8- CH_3	16.26	0.99 с (3H, 8- CH_3),
9	36.15	2.05–2.12 м (1H, 9-H)
10	130.2	5.70 д.д.д (1H, J 6.0, 15.3, 8.9, 6.0 Гц, 10-H)
11	134.8	6.44 д (1H, J 15.7 Гц, 11-H)
12	141.1	–
12- CH_3	17.8	2.08 с (3H, 12- CH_3)
13	128.6	5.26 д.д (1H, J 5.1, 9.5 Гц, 13-H)
14	28.42	2.50-2.60 м (2H, 14-H)
15	48.3	2.25 д.т (1H, J 5.3, 12.3 Гц, 15-H)
16	65.62	4.35 д.д (1H, J 5.9, 11.0 Гц, 16-H) 4.04-4.14 д.д (1H, J 4.6, 11.0 Гц, 16-H)
1'	124.6	6.40 с (1H, 1'-H)
2'	140.8	–
2'- CH_3	17.8	1.76 с (3H, 2'- CH_3)
OCH_2O	96.9	4.67 к (2H, J 7.0 Гц)

Таблица 4. (продолжение).

Номер атома	^{13}C , CDCl_3	^1H , CDCl_3
CH_3O	56.6	3.37 с (3H, OCH_3)
1"	–	–
2"	165.3	–
2"- CH_3	20.2	2.74 с (3H, 2"- CH_3)
3"	–	–
4"	151.7	–
5"	115.2	6.94 с (1H, 5'- CH_3)

ванием. 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 в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker AM-300 [300 МГц (^1H)] и AM-500 [125 МГц (^{13}C)] для растворов веществ в CDCl_3 , $(\text{D}_3\text{C})_2\text{CO}$, 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» (Великобритания). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer 241 МС».

(2Z,5S,6E)-5-({*трет*-Бутил(диметил)силил-окси}метил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеналь (3). К раствору спирта **2** (0.18 г, 0.47 ммоль) в хлористом метиле добавляли йодбензол диацетат (0.21 г, 0.71 ммоль) и ТЕМРО (0.02 г, 0.13 ммоль), перемешивали при комнатной температуре до израсходования исходного спирта (~6 ч, контроль методом ТСХ). Раствор упаривали и остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент 10% EtOAc –петролейный эфир). Выход 0.18 г (92%). Желтая маслянистая жидкость, R_f 0.52 (элюент 25% EtOAc –петролейный эфир), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9.2$ (с 2.02, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 2928, 2857, 1678, 1472, 1253, 1109, 837, 776. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.04 с [6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.88 с [9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.75 с (3H, $=\text{CCH}_3$), 2.01 с (3H, $=\text{CCH}_3$), 2.41–2.50

м (1H, $=\text{CHCH}$), 2.66–2.76 м (4H, $\text{N}=\text{CCH}_3$, $=\text{CHCH}$), 2.89–3.04 м (1H, CH_2CH), 3.60–3.66 м (1H, CHOSi), 3.72–3.77 м (1H, CHOSi), 6.36 с (1H, $=\text{CH}$), 6.53 д.д (1H, $=\text{CH}$, J 8.1, 7.2 Гц), 6.88 с (1H, $=\text{CHS}$), 10.16 с (1H, $\text{HC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 – CHCl_3), 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 ($I_{\text{отн}}$, %): 381 (20) [$M+\text{H}$] $^+$, 351 (100). Найдено, %: С 63.4; Н 8.8; N 3.5; S 8.3. $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 63.28; Н 8.76; N 3.69; S 8.45. M 379.63.

4-[(1E,3S,5Z)-3-({*трет*-Бутил(диметил)силил-окси}метил)-2,6-диметил-1,5,7-триен-1-ил]-2-метил-1,3-тиазол (4). К перемешиваемому раствору 5-(метилсульфонил)-1-фенил-1*H*-тетразола (0.14 г, 0.63 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ в атмосфере Ar при -78°C добавляли 1.5 М раствор KNMDS в ТГФ (0.4 мл, 0.63 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 20 мин добавляли альдегид **3** (0.16 г, 0.42 ммоль) в виде раствора в 3 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C , затем температуру реакционной массы повышали до комнатной. Добавляли 20 мл насыщенного раствора NH_4Cl , органический слой отделяли, водный слой обрабатывали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO_4 , фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент 9% EtOAc –петролейный эфир). Выход 0.14 г (88%). Светло-желтая жидкость, R_f 0.75 (элюент 25% EtOAc –петролейный эфир), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.2$ (с 0.50, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 2927, 2856, 1472, 1463, 1256, 1252, 1111, 837, 775. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.:

0.03 с [6H, Si(CH₃)₂], 0.88 с [9H, SiC(CH₃)₃], 1.79 с (3H, =CCH₃), 1.98 с (3H, =CCH₃), 2.23–2.42 м (2H, =CHCH₂), 2.51–2.60 м (1H, CH₂CH), 2.71 с (3H, N=CCH₃), 3.57–3.71 м (2H, CH₂OSi), 5.07 д (1H, =CH₂, *J* 10.8 Гц), 5.18 д (1H, =CH₂, *J* 17.2 Гц), 5.38 т (1H, =CH, *J* 7.0 Гц), 6.35 с (1H, =CH), 6.80 д.д (1H, HC=CH₂, *J* 17.2, 10.8 Гц), 6.86 с (1H, =CHS). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃–CHCl₃), δ, м.д.: –5.4, 16.8, 18.3, 19.1, 19.8, 25.9, 27.6, 52.3, 65.5, 113.4, 114.5, 120.3, 129.0, 133.0, 133.9, 141.4, 153.3, 164.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 379 (33) [*M* + H]⁺, 433 (100). Найдено, %: С 66.7; Н 9.4; N 3.6; S 8.3. C₂₁H₃₅NOSSi. Вычислено, %: С 66.79; Н 9.34; N 3.71; S 8.49. *M* 377.66.

(2*S*,4*Z*)-5-Метил-2-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)этиленил]гепта-4,6-диен-1-ол (5). К перемешиваемому раствору соединения 4 (0.14 г, 0.37 ммоль) в 16 мл смеси растворителей CH₂Cl₂–MeOH (1:1) добавляли моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (*p*-TSA·H₂O) (0.032 г, 0.19 ммоль) при 0°C. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем нейтрализовали добавлением NaHCO₃, фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент 70% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.093 г (95%). Бесцветная жидкость, *R*_f 0.22 (50% EtOAc–петролейный эфир), [α]_D²⁰ +4.4 (*c* 0.82, CH₂Cl₂). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3353, 2969, 2923, 2861, 1457, 1437, 1375, 1268, 1183, 1047, 987, 902, 732. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.76 с (3H, =CCH₃), 2.04 с (3H, =CCH₃), 2.23–2.43 м (2H, =CHCH₂), 2.46–2.54 м (1H, CH₂CH), 2.64 с (3H, N=CCH₃), 2.76 с (1H, OH), 3.49–3.67 м (2H, CH₂OH), 5.06 д (1H, =CH₂, *J* 10.8 Гц), 5.18 д (1H, =CH₂, *J* 17.2 Гц), 5.41 т (1H, =CH, *J* 6.8 Гц), 6.30 с (1H, =CH), 6.84 д.д (1H, HC=CH₂, *J* 17.2, 10.8 Гц), 7.07 с (1H, =CHS). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃–CHCl₃), δ, м.д.: 15.1, 18.2, 19.1, 27.5, 53.1, 64.0, 113.0, 115.2, 120.6, 129.3, 132.6, 133.8, 140.1, 153.9, 164.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 264 (18) [*M* + H]⁺, 278 (100). Найдено, %: С 68.5; Н 8.0; N 5.1; S 12.2. C₁₅H₂₁NOS. Вычислено, %: С 68.40; Н 8.04; N 5.32; S 12.17. *M* 263.39.

(1*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(1'*S*'-Дитиолан-2'-ил)-5-гидрокси-1-(метоксиметокси)-2,2,4,6-тетраметил-8-[(1''-фенил-1''*H*-тетразол-5''-ил)сульфонил]-

октан-3-он (8) [15]. Светло-желтая жидкость, [α]_D²⁰ +14.3 (*c* 1.35, CH₂Cl₂). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3512, 2971, 2936, 1684, 1498, 1465, 1342, 1152, 1027, 764, 690, 545. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.95 д (3H, C⁶CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.07 д (3H, C⁴CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.25–1.26 с (6H, 2CH₃-*gem*), 1.78 т.к.д (1H, C⁶H, *J* 6.4, 6.8, 9.5 Гц), 1.87–1.91 м (1H, C⁷H), 2.21–2.25 м (1H, C⁷H), 3.21–3.25 м (1H, C⁴H), 3.05–3.20 м (4H, CH₂-дитиолан), 3.40 с (3H, OCH₃), 3.48 д (1H, C⁵H, *J* 9.5 Гц), 3.80 д.т (1H, C⁸H, ²*J* 14.6, *J*_{транс} 11.2, *J*_{цис} 4.9 Гц), 3.92 д.т (1H, C⁸H, ²*J* 14.6, *J*_{транс} 11.2, *J*_{цис} 4.9 Гц), 4.14 д (1H, OCH₂O, *J* 5.6 Гц), 4.45 д (1H, OCH₂O, *J* 5.6 Гц), 4.78 д (1H, C¹H, *J* 5.7 Гц), 4.91 д (1H, CH-дитиолан, *J* 6.1 Гц), 7.45–7.68 м (3H, Ph), 7.51–7.57 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃–CHCl₃), δ, м.д.: 10.00, 16.25, 20.00, 23.52, 26.51, 34.45, 38.07, 38.29, 41.43, 53.56, 54.63, 55.53, 56.84, 74.97, 85.52, 99.63, 125.01, 129.63, 129.73, 131.39, 133.01, 153.40, 219.50. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 574 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 50.46; Н 6.41, N 9.59, S 16.85. C₂₄H₃₆N₄O₆S₃. Вычислено, %: С 50.33; Н 6.34, N 9.78; S 16.80. *M* 572.76.

(5*R*,8*R*,9*S*)-5-(1,3-Дитиолан-2-ил)-11,11-диэтил-6,6,8-триметил-9-[(1*S*)-1-метил-3-[(1-фенил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфонил]пропил]-2,4,10-триокса-11-силатридекан-7-он (9). К перемешиваемому раствору соединения 8 (0.25 г, 0.44 ммоль) в 30 мл CH₂Cl₂ в атмосфере аргона добавляли 2,6-лутидин (0.25 г, 2.18 ммоль) и Et₃SiOTf (0.24 мл, 1.09 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 20 мин, затем нейтрализовали добавлением 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой отделяли, водный слой обрабатывали CH₂Cl₂ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на SiO₂ (20% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.23 г (77%). Бесцветная жидкость, *R*_f 0.68 (элюент 30% EtOAc–петролейный эфир), [α]_D²⁰ –2.2 (*c* 1.16, CH₂Cl₂). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2958, 2877, 1690, 1497, 1458, 1341, 1153, 1023, 990, 763, 740, 689. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.65 к (6H, SiCH₂, *J* 7.9 Гц), 0.97 т (9H, SiCH₂CH₃, *J* 7.9 Гц), 1.05 д (3H, CHCH₃, *J* 6.8 Гц), 1.15 д (3H, CHCH₃, *J* 6.9 Гц), 1.22 с (3H, CCH₃), 1.31 с (3H, CCH₃), 1.55–1.66 м (1H,

CHCH₃), 1.68–1.84 м (1H, CH₂), 2.03–2.11 м (1H, CH₂), 3.11–3.16 м (4H, SCH₂CH₂S), 3.21–3.25 м (1H, CHCH₃), 3.42 с (3H, OCH₃), 3.54–3.64 м (1H, CH₂SO₂), 3.79–3.86 м (1H, CH₂SO₂), 3.91 д.д. (1H, CHOSi, *J* 7.6, 1.5 Гц), 4.19 д (1H, CH₂OCH₂OCH₃, *J* 4.2 Гц), 4.48 д (1H, SCHS, *J* 4.2 Гц), 4.78 д (1H, OCH₂OCH₃, *J* 6.0 Гц), 4.93 д (1H, OCH₂OCH₃, *J* 6.0 Гц), 7.58–7.63 м (3H, Ph), 7.69–7.71 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃–CHCl₃), δ, м.д.: 5.4, 7.1, 16.0, 17.9, 20.0, 23.0, 23.8, 36.2, 38.0, 38.5, 45.5, 53.4, 54.7, 55.8, 56.8, 78.2, 84.0, 99.4, 125.1, 129.6, 131.4, 133.1, 153.3, 217.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 688 (33) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 52.3; Н 7.3; N 8.0; S 14.1. C₃₀H₅₀N₄O₆S₃Si. Вычислено, %: С 52.45; Н 7.34; N 8.16; S 14.00. *M* 687.02.

(5R,8R,9S)-5-(1,3-Дитиолан-2-ил)-11,11-диэтил-6,6,8-триметил-9-[(1S,3E)-1-метилпент-3-ен-1-ил]-2,4,10-триокса-11-силатридекан-7-он (10). К перемешиваемому раствору сульфона **9** (0.23 г, 0.33 ммоль) в 35 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли 1.2 М раствор KHMDS в ТГФ (0.42 мл, 0.50 ммоль) при –78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли ацетальдегид (29.5 мг, 0.67 ммоль) в 3 мл ТГФ. Смесь выдерживали в течение 20 мин, затем температуру реакционной массы доводили до комнатной. Добавляли 20 мл насыщенного раствора NH₄Cl, органический слой отделяли, водный слой обрабатывали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент 9% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.14 г, (83%) (*Z/E*, 1:7). Бесцветная жидкость, *R_f* 0.65 (25% EtOAc–петролейный эфир), [*α*]_D²⁰ –0.3 (*c* 2.74, CH₂Cl₂). ИК спектр, *v*, см^{–1}: 2956, 2934, 2877, 1692, 1456, 1154, 1023, 990, 739. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.61 к (6H, SiCH₂, *J* 7.9 Гц), 0.87 д (3H, CHMe, *J* 6.7 Гц), 0.94 т (9H, SiCH₂CH₃, *J* 7.9 Гц), 1.08 д (3H, CHCH₃, *J* 7.0 Гц), 1.15 с (3H, CCH₃), 1.28 с (3H, CCH₃), 1.31–1.37 м (1H, CHCH₃), 1.60 д (3H, =CHCH₃, *J* 6.1 Гц), 1.68–1.74 м (1H, CH₂), 2.12–2.15 м (1H, CH₂), 3.05–3.15 м (4H, SCH₂CH₂S), 3.18–3.24 м (1H, CHCH₃), 3.39 с (3H, OCH₃), 3.82 д.д. (1H, CHOSi, *J* 7.4, 2.2 Гц), 4.17 д (1H, CH₂OCH₂OCH₃, *J* 4.2 Гц), 4.44 д (1H, SCHS, *J* 4.2 Гц), 4.75 д (1H, OCH₂OCH₃, *J* 6.4 Гц), 4.93 д (1H, OCH₂OCH₃, *J*

6.4 Гц), 5.26–5.32 м (1H, =CH), 5.34–5.40 м (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃–CHCl₃), δ, м.д.: 5.5, 7.1, 15.6, 17.8, 17.9, 19.3, 24.4, 33.8, 37.9, 38.5, 45.1, 53.3, 56.0, 56.7, 78.1, 84.3, 99.5, 126.0, 130.0, 217.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 506 (21) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 59.3; Н 9.4; S 12.6. C₂₅H₄₈O₄S₂Si. Вычислено, %: С 59.47; Н 9.58; S 12.70. *M* 504.86.

(2R,5R,6S,7S,9E)-2-(Метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-6-[(триэтилсилил)окси]ундека-9-еналь (11). К перемешиваемому раствору соединения **10** (0.14 г, 0.27 ммоль) в 10 мл смеси растворителей ацетон–вода (4:1) добавляли CaCO₃ (0.83 ммоль) и MeI (2,7 ммоль) порциями в течение 5–6 ч при 50–60°C. К реакционной смеси добавляли CH₂Cl₂, сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент 20% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.06 г (59%). Бесцветная жидкость, *R_f* 0.65 (элюент 25% EtOAc–петролейный эфир), [*α*]_D²⁰ +6.5 (*c* 1.058, CH₂Cl₂). ИК спектр, *v*, см^{–1}: 2957, 2936, 2913, 2877, 1729, 1710, 1653, 1471, 1108, 1049, 1032, 985, 737. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.62, 0.64 (6H, перекрывающиеся квартеты, Si–CH₂, *J* 8.0 Гц), 0.88 д (3H, CHCH₃, *J* 6.8 Гц), 0.97 д (9H, 5–CH₃, *J* 7.8 Гц), 1.10 д (3H, 5–CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.26 с (3H, CCH₃), 1.33 с (3H, CCH₃), 1.63 д (3H, =CHCH₃, *J* 5.5 Гц), 1.52–1.70 м (2H), 2.08–2.13 м (1H), 3.05–3.18 м (1H, 7–H), 3.39 с (3H, OCH₃), 3.75 с (1H, 2–H), 3.84 д (1H, CHOSi, *J* 7.0 Гц), 4.67 к (2H, OCH₂OCH₃, *J* 6.2 Гц), 5.25–5.50 м (2H, H⁹, H¹⁰), 9.72 д (1H, CHO, *J* 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃–CHCl₃), δ, м.д.: 5.4 (SiCH₂), 7.0 (SiCH₂CH₃), 15.8 (CH₃), 17.9 (CH₃), 18.0 (CH₃), 22.0 (CH₃), 22.4 (CH₃), 33.4 (C⁸), 37.3 (C⁷), 44.8 (C⁵), 53.4 (C³), 56.2 (OCH₃), 78.4 (C⁶), 86.7 (C²), 97.6 (OCH₂O), 126.1 (C¹⁰), 130 (C⁹), 202.3 (C¹), 216.5 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 427.4 (100) [*M* + *H*]⁺. *M* 428.67.

(2R,5R,6S,7S,9E)-2-(Метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-6-[(триэтилсилил)окси]ундека-9-еновая кислота (12). К перемешиваемому раствору альдегида **11** (0.06 г, 0.14 ммоль) в 13.2 мл смеси растворителей *t*-BuOH–ТГФ–H₂O (5:5:1) добавляли 2,3-диметилбут-2-ен (2.1 мл), Na₂HPO₄ (0.06 г, 0.35 ммоль) и NaClO₂ (0.08 г, 0.73 ммоль). Реакционную массу перемешивали

при комнатной температуре в течение 16 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (10 мл), фильтрат сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент 50% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.05 г (82%). Желтая маслянистая жидкость, R_f 0.23 (EtOAc), $[\alpha]_D^{20} +9$ (c 0.13, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3396, 2957, 2931, 2876, 2855, 1723, 1697, 1457, 1046, 999, 737, 726. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.65 т (6H, $SiCH_2$, J 7.9 Гц), 0.88 (1H, 7- CH_3 , J 6.8 Гц), 0.97 т (9H, $SiCH_2CH_3$, J 7.7 Гц), 1.2 д (3H, 5-Н, J 7.0 Гц), 1.27 с (3H, 3- CH_3), 1.32 с (3H, 3- CH_3), 1.63 д (3H, = CH_3 , J 5.3 Гц), 1.50–1.60 м (2H), 2.11–2.15 м (1H), 3.17 т.д (1H, 5-Н, J 7.2, 13.5 Гц), 3.79–3.88 м (1H, 6-Н), 4.40 с (1H, 2-Н), 5.25–5.40 м (2H, 9H, 10-Н). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3-CHCl_3$), δ , м.д.: 5.5 ($SiCH_2$), 7.0 ($SiCH_2CH_3$), 12.9 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.9 (CH_3), 20.7 (CH_3), 22.6 (CH_3), 33.7 (C^8), 37.9 (C^7), 44.7 (C^5), 56.5 (OCH_3), 78.2 (C^6), 80.9 (C^2), 97.4 (OCH_2O), 126.0 (C^9), 130.1 (C^{10}), 174.6 (C^1), 217.0 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 443.0 (100) $[M - H]^-$. M 444.67.

(2S,4Z)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гепта-4,6-диен-1-ил(2R,5R,6S,7S,9E)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-6-[(триэтилсилил)-окси]ундека-9-еноат (13). а. Методика с использованием реагента Ямагучи. К перемешиваемому раствору кислоты **12** (0.06 г, 0.135 ммоль) в 10 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли Et_3N (0.027 г, 0.27 ммоль) и 2,4,6-трихлорбензоил хлорид (0.033 г, 0.135 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем добавляли раствор спирта **5** (0.035 г, 0.135 ммоль) в 1 мл ТГФ. Затем DMAP (0.004 г, 0.034) разбавляли 0.5 мл ТГФ и добавляли порциями в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент 9% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.020 г (21%). Светло-желтая жидкость, R_f 0.44 (20% EtOAc–петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20} -7$ (c 0.2, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2936, 1744, 1701, 1460, 1369, 1154, 1040, 994, 738. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.67 м (6H, $SiCH_2$), 0.89 д (3H, 7- CH_3 , J 6.9 Гц), 0.94–0.97 м (9H, $SiCH_2CH_3$), 1.08 д (3H, 5- CH_3 , J 6.9 Гц), 1.16 с (3H, 3- CH_3), 1.30 с (3H, 3- CH_3), 1.45–1.51 м (1H, 8-Н),

1.63 д (3H, 11-Н, J 4.7 Гц), 1.74–1.78 м (1H, 8- H_A), 1.79 с (3H, 5'- CH_3), 2.11 с (3H, 1''- CH_3), 2.19–2.23 м (1H, 9- H_B), 2.41 д.т (1H, 3'-Н, J 14.6, 8.1, 7.3 Гц), 2.52 д.д.д (1H, 3'-Н, J 14.6, 7.3, 7.3 Гц), 2.62–2.68 м (1H, 15-Н), 2.66 с (3H, 2'''- CH_3), 3.24–3.29 м (1H, 6-Н), 3.27 с (3H, CH_3O), 3.84–3.89 м (1H, 6-Н), 4.15 д.д (1H, 1'-Н, J 11.0, 6.0 Гц), 4.32 д.д (1H, 1'-Н, J 11.0, 8.2 Гц), 4.38 с (1H, 2-Н), 4.55–4.59 м (2H, OCH_2O), 5.10 д (1H, 7'- $H_{цис}$, $J_{цис}$ 10.9 Гц), 5.23 д (1H, 7'- $H_{транс}$, $J_{транс}$ 17.1 Гц), 5.37–5.41 м (1H, 9-Н), 5.40–5.45 м (1H, 10-Н), 5.42–5.48 м (1H, 4'-Н), 6.37 с (1H, 2''-Н), 6.87 д.д (1H, 6'-Н, J 17.1, 10.9 Гц), 7.13 с (1H, 5'''-Н). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 5.91 ($SiCH_2$), 7.22 ($SiCH_2CH_3$), 15.60 (5- CH_3), 15.74 (1''- CH_3), 17.68 (7- CH_3), 18.93 (2'''- CH_3), 19.92 (5'- CH_3), 20.42 (3- CH_3), 22.70 (3- CH_3), 28.59 ($C^{3'}$), 34.65 (C^8), 38.92 (C^7), 44.79 (C^5), 51.69 (C^3), 56.45 (CH_3O), 66.56 (C^1), 78.67 (C^6), 82.20 (C^2), 97.56 (OCH_2O), 114.19 (C^7), 116.58 ($C^{5''}$), 122.04 ($C^{2''}$), 126.54 (C^{10}), 128.98 (C^4), 131.05 (C^9), 134.18 (C^6), 139.26 ($C^{1''}$), 155.74 ($C^{4''}$), 164.71 ($C^{2''}$), 171.23 (C^1), 216.37 (C^4). M 690.06.

(2S,4Z)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гепта-4,6-диен-1-ил-2,4,6-трихлорбензоат (14). Выход 0.0029 г (5%). Бесцветная жидкость, R_f 0.51 (EtOAc–петролейный эфир, 4:1), $[\alpha]_D^{20} -8.40$, (c 3.355, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3082, 2970, 2925, 2856, 1739, 1576, 1549, 1507, 1437, 1373, 1272, 1120, 856, 734. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.78 с (CH_3), 2.15 с (CH_3), 2.45 д.т (1H, CH_2 , J 14.9, 7.9 Гц), 2.55 д.т (1H, CH_2 , J 14.9, 6.8 Гц), 2.63 с (CH_3), 2.75 д.д.д (1H, CH , J 6.2, 8.2, 14.4 Гц), 4.45 д.д (1H, CH_2O , J 9.7, 11.0 Гц), 4.55 д.д (1H, CH_2O , J 10.4, 11.0 Гц), 5.10 д (1H, = CH_2 , J 10.9 Гц), 5.22 д (1H, = CH_2 , J 17.2), 5.45 д.д (1H, CH , J 7.2, 7.3 Гц), 6.40 с (1H, 2'-Н), 6.85 д.д (1H, 6-Н, J 10.8, 17.3 Гц), 7.10 (1H, $SCH=$), 7.55 уш.с (2 $H_{аром}$), 7.55 уш.с (2 $H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3-CHCl_3$), δ , м.д.: 14.9 (CH_3), 18.4 (CH_3), 19.2 (CH_3), 27.7 (CH_2), 48.90 (CH), 67.4 (CH_2O), 113.6 (= CH_2), 115.9 ($S-CH=$), 121.6, 127.8, 128.2, 128.7 ($C_{четв}$), 132.2 ($C_{четв}$), 132.5 ($C_{четв}$), 133.5, 136.0, 137.8, 153.5 ($C_{четв}$), 163.4 (CO), 163.9 [$CH_3C(S^-)=N^-$]. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 472.1 (100) $[M + H]^+$. M 470.84.

б. Методика с использованием реагента Мукаймы. К перемешиваемому раствору кис-

лоты **12** (0.03 г, 0.067 ммоль) и спирта **5** (0.018 г, 0.067 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона добавляли 1-метил-2-бромпиридиный йодид (0.04 г, 0.013), затем DMAP (0.033 г, 0.27 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент 9% EtOAc –петролейный эфир). Выход 0.02 г (45%).

(3R,6R,7S,8S,10E,12Z,15S)-3-(Метокси-метокси)-7-[(триэтилсил)окси]-4,4,6,8,12-пентаметил-15-[(E)-1-(2-метилтиазол-4-ил)проп-1-ен-2-ил]оксациклогексадека-10,12-диен-2,5-дион (15a) и его 3S-изомер (15b). а. К перемешиваемому раствору соединения **13** (0.064 г, 0.093 ммоль) в 93 мл (1.0 ммоль) дегазированной CH_2Cl_2 добавляли второго поколения реагент Граббса (10 мол %). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, фильтровали через слой SiO_2 , промывая последовательно CH_2Cl_2 и Et_2O . Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент 9% EtOAc –петролейный эфир). Выход 0.012 г (20%). Бесцветная жидкость, R_f 0.36 (25% EtOAc –петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20}$ –10.6 (c 0.43, CH_2Cl_2).

Мажорный изомер 15a. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.62–0.66 м (9H, CH_3 – SiEt_3), 0.96–1.00 м (6H, CH_2 – SiEt_3), 1.03 д (3H, 8- CH_3 , 3J 6.9 Гц), 1.08 с (3H, 4- CH_3), 1.10 д (3H, 6- CH_3 , 3J 6.8 Гц), 1.32 с (3H, 4- CH_3), 1.42–1.46 м (1H, 8-H), 1.80 с (3H, 12- CH_3), 2.01–2.05 м (1H, 9- H_A), 2.09 с (3H, 3'-H), 2.09–2.13 м (1H, 14- H_A), 2.18–2.22 м (1H, 9- H_B), 2.33–2.35 м (1H, 15-H), 2.70 с (3H, 2'- CH_3), 3.02 д.д.д (1H, 14- H_B , 2J 13.6, $^3J_{14B-13}$ 11.4, $^3J_{14B-15}$ 6.1 Гц), 3.21–3.23 м (1H, 6-H), 3.36 с (3H, CH_3O), 3.85 д.д (1H, 7-H, $^3J_{7-8}$ 7.7, $^3J_{6-7}$ 1.8 Гц), 4.21–4.23 м (2H, 16-H), 4.43 с (1H, 3-H), 4.67 с (2H, OCH_2O), 5.36 д.д (1H, 13-H, $^3J_{13-14B}$ 11.4, $^3J_{13-14B}$ 5.2 Гц), 5.74 д.д.д (1H, 10-H, $^3J_{10-13}$ 15.7, $^3J_{10-9A}$ 10.7, $^3J_{10-9B}$ 4.3 Гц), 6.38 с (1H, 1'-H), 6.71 д (1H, 11-H, $^3J_{11-10}$ 15.7 Гц), 6.90 с (1H, 5''-H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 – CHCl_3), δ , м.д.: 5.49 (CH_3 – SiEt_3), 7.07 (CH_2 – SiEt_3), 16.73 (6- CH_3), 17.71 (C^3), 18.25 (8- CH_3), 19.17 (2''- CH_3), 20.50 (12- CH_3), 20.69 (4- CH_3), 23.10 (4- CH_3), 27.65 (C^{14}), 35.50 (C^9), 39.78 (C^8), 44.26 (C^6), 48.06 (C^{15}), 51.81 (C^4), 56.84

(CH_3O), 65.23 (C^{16}), 78.15 (C^7), 80.00 (C^3), 96.90 (OCH_2O), 115.26 ($\text{C}^{5''}$), 120.02 (C^1), 126.17 (C^{13}), 128.99 (C^{11}), 129.12 (C^{10}), 133.50 (C^{12}), 139.86 ($\text{C}^{2'}$), 153.04 ($\text{C}^{4''}$), 164.42 ($\text{C}^{2''}$), 170.52 (C^2), 216.77 (C^5).

Минорный изомер 15b. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.64–0.66 м (9H, CH_3 – SiEt_3), 0.97–0.99 м (6H, CH_2 – SiEt_3), 1.11 д (3H, 6- CH_3 , 3J 6.8 Гц), 1.14 с (3H, 4- CH_3), 1.32 с (3H, 4- CH_3), 1.47–1.49 м (1H, 8-H), 1.79 с (3H, 12- CH_3), 2.03–2.05 м (1H, 9- H_A), 2.08 с (3H, 3'-H), 2.21–2.23 м (1H, 9- H_B), 2.42–2.44 м (1H, 14- H_A), 2.57–2.59 м (1H, 14- H_B), 2.58–2.60 м (1H, 15-H), 2.71 с (3H, 2''- CH_3), 3.22–3.24 м (1H, 6-H), 3.42 с (3H, CH_3O), 3.85 д.д (1H, 7-H, $^3J_{7-8}$ 7.9, $^3J_{6-7}$ 1.7 Гц), 3.97 д.д (1H, 16- H_A , 2J 10.7, $^3J_{16A-15}$ 11.2 Гц), 4.37 д.д (1H, 16- H_B , 2J 10.7, $^3J_{16B-15}$ 3.4 Гц), 4.52 с (1H, 3-H), 4.73 д (1H, H_A – OCH_2O , 2J 7.0 Гц), 4.78 д (1H, H_B – OCH_2O , 2J 7.0 Гц), 5.35 д.д (1H, 13-H, $^3J_{13-14B}$ 9.9, $^3J_{13-14B}$ 7.1 Гц), 5.79 д.д.д (1H, 10-H, $^3J_{10-13}$ 15.5, $^3J_{10-9A}$ 9.3, $^3J_{10-9B}$ 4.9 Гц), 6.28 с (1H, 1'-H), 6.69 д (1H, 11-H, $^3J_{11-10}$ 15.7 Гц), 6.90 с (1H, 5''-H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 – CHCl_3), δ , м.д.: 5.52 (CH_3 – SiEt_3), 7.10 (CH_2 – SiEt_3), 16.96 (6- CH_3), 18.00 (C^3), 18.31 (8- CH_3), 19.19 (2''- CH_3), 20.50 (12- CH_3), 20.82 (4- CH_3), 23.52 (4- CH_3), 27.39 (C^{14}), 34.46 (C^9), 39.82 (C^8), 44.78 (C^6), 49.62 (C^{15}), 51.45 (C^4), 56.99 (CH_3O), 65.76 (C^{16}), 78.22 (C^7), 80.28 (C^3), 97.17 (OCH_2O), 115.32 ($\text{C}^{5''}$), 120.04 (C^1), 124.43 (C^{13}), 129.26 (C^{10}), 129.38 (C^{11}), 134.52 (C^{12}), 138.83 ($\text{C}^{2'}$), 152.95 ($\text{C}^{4''}$), 164.52 ($\text{C}^{2''}$), 170.59 (C^2), 217.44 (C^5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 648.5 [$M + \text{H}$] $^+$. M 647.98.

б. К перемешиваемому раствору соединения **13** (0.04 г, 0.058 ммоль) в 60 мл (1.0 ммоль) дегазированной CH_2Cl_2 добавляли второго поколения реагент Граббса (10 мол %). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, фильтровали через слой SiO_2 , промывая последовательно CH_2Cl_2 и Et_2O . Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент 9% EtOAc –петролейный эфир). Выход 0.0175 г (45%).

(3R,6R,7S,8S,10E,12Z,15S)-7-Гидрокси-3-(метоксиметокси)-4,4,6,8,12-пентаметил-15-[(E)-1-(2-метилтиазол-4-ил)проп-1-ен-2-ил]оксациклогексадека-10,12-диен-2,5-дион (1). К пе-

ремешиваемому раствору соединения **15** (0.0175 г, 0.027 ммоль) в 10 мл смеси растворителей MeOH–EtOH (1:1) добавляли камфора-10-сульфокислоту (15 мол %). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем нейтрализовали добавлением насыщенного раствора NaHCO₃, упаривали, водный слой обрабатывали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент 25% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.0085 г (60%). Бесцветное масло, *R_f* 0.52 (элюент 50% EtOAc–петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20} +42$ (с 0.17, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0.99 с (3H, CH₃), 1.02 д (3H, 6-CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.13 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.30 с (3H, CH₃), 1.76 с (CH₃), 1.95 пентет (1H, *J* 6.7 Гц), 2.08 с (CH₃), 2.05–2.12 м (1H), 2.25 д.т (1H, *J* 5.3, 12.3 Гц), 2.50–2.60 м (2H), 2.74 с (CH₃), 3.27 д.к (1H, *J* 6.8, 2.4 Гц), 3.37 с (3H, OCH₃), 3.45–3.36 м (1H, OH), 3.76 д.д (1H, *J* 2.0, 6.8 Гц), 4.04–4.14 д.д (1H, *J* 4.6, 11.0 Гц), 4.35 д.д (1H, *J* 5.9, 11.0 Гц), 4.37 с (1H, 3-H), 4.67 к (2H, *J* 7.0 Гц), 5.26 д.д (1H, *J* 5.1, 9.5 Гц), 5.70 д.д.д (1H, 10-H, *J* 6.0, 15.3, 8.9, 6.0 Гц), 6.40 с (1H), 6.44 д (1H, 11-H, *J* 15.7 Гц), 6.94 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃–CHCl₃), δ, м.д.: 12.25, 16.26, 17.8, 20.2, 20.5, 21.5 (CH₃), 28.42, 36.15 (2CH₂), 36.36, 40.0, 48.3, 52.5, 56.6 (OCH₃), 65.62 (CH₂O), 72.35 (C⁷), 78.65 (C³), 96.9 (OCH₂O), 115.2, 124.6, 128.6, 130.3, 134.8, 140.8, 141.1, 151.7, 165.3, 170.1, 218.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 534 (100) [*M* + H]⁺. *M* 533.72.

ВЫВОДЫ

Нами описан разработанный полный синтез из *R*-(–)-карвона нового 10,11-дегидроаналога эпотилона D. Ключевые этапы этого синтеза включают оригинальный вариант дециклизации *R*-(–)-карвона с сохранением его *Z*-тризамещенной двойной связи с получением важной спиртовой компоненты сложного эфира для RCM-циклизации; в синтезе новой топологии кислотной компоненты данного эфира задействованы *R*-(–)-пантолактон (8 стадий) и хиральный метилсодержащий блок (6 стадий); в финале межмолекулярная конденсация кислотной и спиртовой компонент и внутримолекулярная циклизация полученного α,ω-непредельного эфира выполнена с использованием

катализатора Граббса. В итоге целевой аналог Еро **1** получен из *R*-(–)-карвона в 16 стадий с общим выходом 1.1%.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема «Направленные синтезы природных и не природных биоактивных соединений, конструирование новых структур для оптоэлектроники», госзадание АААА-А20-120012090021-4 и № АААА-А17-117011910032-4) и финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-33-90039 Аспиранты).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kingston D.G.I. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 153–155. doi 10.1016/j.chembiol.2004.02.009
- Feyen F., Cachoux F., Gertsch J., Wartmann M., Altmann K.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 21–31. doi 10.1021/ar700157x
- Harris C.R., Danishefsky S.J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8434–8456. doi 10.1021/jo991006d
- Monti C., Sharon O., Gennari C. *Chem. Commun.* **2007**, 4271–4273. doi 10.1039/B708820E
- Gerth K., Bedorf N., Höfle G., Irshik H., Reichenbach H. *J. Antibiotics.* **1996**, *49*, 560–563. doi 10.7164/antibiotics.49.560
- Mulzer J., Altmann K.-H., Höfle G., Müller R., Prantz K. *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 1336–1368.
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-ixabepilone>
- Biswas K., Lin H., Njardarson J.T., Chappel M.D., Chou T.-C., Guan Y., Tong W.P., He L., Horwitz S.B., Danishefsky S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9825–9832. doi 10.1021/ja0262333
- Scholl M., Ding S., Lee C.W., Grubbs R.H. *Org. Lett.* **1995**, *1*, 953–956. doi 10.1021/ol990909q
- Scholl M., Trnka T.M., Morgan J.P., Grubbs R.H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250. doi 10.1016/S0040-4039(99)00217-8

11. 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
12. Валеев Р.Ф., Бикжанов Р.Ф., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 679–682. [Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 660–663.] doi 10.1134/S1070428015050139
13. De Mico A., Margarita R., Parlanti L., Vescovi A., Piancatelli G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977. doi 10.1021/jo971046m
14. Blakemore P.R., Cole W.J., Kocienski P.J., Morley A. *Synlett*. **1998**, *1*, 26–28. doi 10.1055/s-1998-1570
15. Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1651–1654. [Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1687–1690.] doi 10.1134/S1070428017110136
16. Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Лоза В.В., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1535–1539. [Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Loza V.V., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1548–1552.] doi 10.1134/S1070428018100172
17. Evans D.A., Ennis M.D., Mathre D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739. doi 10.1021/ja00370a050
18. Bull S.D., Davies S.G., Jones S., Sangane H.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1999**, *52*, 387–398. doi 10.1039/A809715A
19. Kotha S., Mandal K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *23*, 5387–5393. doi 10.1002/ejoc.200600549
20. Sytniczuk A., Dabrowski M., Banach L., Urban M., Czarnocka-Sniadala S., Milewski M., Kajetanowicz A., Grela K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8895–8901. doi 10.1021/jacs.8b04820
21. Inanaga J., Kirata K., Saeki H., Katsuki T., Yamaguchi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993. doi 10.1246/bcsj.52.1989
22. Mukaiyama T., Usui M., Shimada E., Saigo K. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 1045–1048. doi 10.1246/cl.1975.1045
23. Kocienski P.G. *Protecting Groups*. Stuttgart, New York: Thieme. **1994**, 129–131. doi 10.1002/ange.19951071834

Synthesis of the New 10,11-Didehydro Analogue of Epothilone D

R. F. Valeev, G. R. Sunagatullina, V. V. Loza, A. N. Lobov, and M. S. Miftakhov*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: bioreg@anrb.ru

Received December 29, 2020; revised January 11, 2021; accepted January 13, 2021

A chiral 10,11-didehydro analogue of epothilone D with isosteric substitution at the C¹⁵–C³ region of natural epothilones was synthesized.

Keywords: epothilone D, analogs, synthesis, sources of chirality, D-carvone, (+)-pantolactone, Evans oxazolidin-2-one, intermolecular esterification, Yamaguchi and Mukayama reagents, metathesis cyclic closure, Grubbs reagent