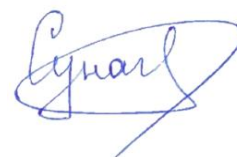


Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук  
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского  
федерального исследовательского центра Российской академии наук  
(УФИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Сунагатуллина Гульназ Разилевна

**СИНТЕЗ НОВОГО C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>-МОДИФИЦИРОВАННОГО C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>-  
ДЕГИДРОАНАЛОГА ЭПОТИЛОНА D**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук, профессор  
Мифтахов Мансур Сагарьярович

Уфа – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b> .....	10
<b>Эпотилоны – природные соединения для разработки новых противораковых препаратов</b> .....	10
1.1 Эпотилоны с известными данными клинических испытаний при лечении раковых заболеваний .....	12
1.1.1 Эпотилон В .....	12
1.1.2 Иксабепилон .....	14
1.1.3 Утиделон .....	16
1.2 Новые производные эпотилона с высокой цитотоксической активностью.....	17
1.2.1 12,13-Азиридирил эпотилоны.....	17
1.2.2 12,13-дифторциклопропановые и другие фторированные аналоги эпотилонов .....	23
1.2.3 Циклопропильные и диеновые аналоги эпотилона .....	27
1.3 Таргетная химия эпотилонов .....	31
1.3.1 Конъюгаты высокотоксичных цитостатиков с антителами .....	32
1.3.2 Конъюгаты с фолиевой кислотой .....	35
1.3.4 Направленный ингибитор IDO для иммунотерапии рака.....	40
1.3.5 Фолат-Тубулизин конъюгаты в антираковой терапии .....	41
1.3.6 Линкерная стратегия синтеза конъюгатов эпотилонов.....	43
1.4 Практический аспект. Асимметрический синтез сагапилона .....	45
1.4.1 Синтез блока А .....	47
1.4.2 Синтез блока В .....	49
1.4.3 Синтез блока С .....	50
1.4.4 Синтез блока ВС.....	51
1.4.5 Синтез ABC.....	53
1.5 Заключение по литературному обзору.....	55
<b>ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	56
2.1 Синтез C <sup>1</sup> -C <sup>5</sup> фрагмента аналога Epo D.....	58

2.2 Синтез ациклических C <sup>1</sup> -C <sup>9</sup> и C <sup>1</sup> -C <sup>21</sup> блоков аналога Еро D.....	62
2.2.1 Реакции альдольной конденсации C <sup>1</sup> -C <sup>5</sup> блока с C <sup>6</sup> -C <sup>21</sup> и C <sup>6</sup> -C <sup>9</sup> альдегидными составляющими .....	63
2.2.2 Классический вариант макроциклизации по Ямагучи .....	66
2.3 Вариант макроциклизации по Джулиа-Кочински .....	66
2.4 Метатезисное циклозамыкание с использованием катализатора Граббса 2 поколения и выход к циклическому продукту.....	73
2.5 Исследование противораковой активности нового аналога ЕроD .....	77
2.6 Исследования в направлении к синтезу 12,13-азиридинил Еро В и лактамам.....	77
2.6.1 Синтез 2,3-азиридинилпроизводного D-карвона.....	78
2.6.2 Подход к синтезу природного C <sup>11</sup> -C <sup>21</sup> блока из R-(–)-карвона реакцией Байера-Виллигера с надкислотами.....	80
2.6.3 Синтез нового ключевого блока для иксабепилона из R-(–)-карвона.....	86
<b>ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>89</b>
3.1 Описание экспериментов к разделу 2.1 .....	89
3.2 Описание экспериментов к разделу 2.2 .....	93
3.3 Описание экспериментов к разделу 2.2.1 .....	95
3.3 Описание экспериментов к разделу 2.3 .....	97
3.5 Описание экспериментов к разделу 2.4 .....	108
3.6 Описание экспериментов к разделу 2.6.1 .....	116
3.7 Описание экспериментов к разделу 2.6.2 .....	117
3.8 Описание экспериментов к разделу 2.6.3 .....	121
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>124</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>125</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>127</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>145</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>147</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Раковые заболевания, вызываемые нерегулируемым делением клеток, остаются одной из главных проблем медицины в последние десятилетия. Проблема глобальна, ежегодно в мире число заболевших раком людей достигает 7 и более миллионов. Поэтому вполне понятна актуальность не прекращающегося поиска действенных антинеопластических средств.

В 1971 году был выделен дитерпеноид природного происхождения – таксол. Он открыл новую эру в лечении опухолевых заболеваний благодаря принципиально отличающемуся от известных механизму действия на субклеточном уровне. Однако таксол, введенный в клиническую практику, не оказался идеальным лекарством; многие виды рака не поддавались лечению этим препаратом.

В начале 90-х годов был обнаружен новый класс соединений природного происхождения с таксолоподобным механизмом действия – эпотилоны (Еро). В тестах они показали противоопухолевую активность, намного превосходящую активность таксола и его производных. Кроме этого эпотилоны проявляли активность и по отношению к резистентным к таксолу видам опухолей. В настоящее время в ведущих научных центрах занимаются изучением эпотилонов и их свойств. Были успешно синтезированы природные эпотилоны, а в последние годы получены многочисленные аналоги, значительно превосходящие природные молекулы по активности.

В настоящее время в клинической практике успешно применяются иксабепилон и утиделон при лечении рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Обнаружено, что лечение трижды негативного рака молочной железы (TNBC) улучшается при использовании иксабепилона в сочетании с капецитабином или утиделона в комбинации с капецитабином. В последние годы новаторские синтетические стратегии привели к синтезу новых производных эпотилона с улучшенной активностью в отношении рефрактерных опухолей с лучшей активностью по сравнению с иксабепилоном или таксоллом. Эти соединения вместе со специфическими механизмами доставки могут быть

использованы в противораковых препаратах.

Работа выполнена в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов [проект № 122031400261-4]» и при финансовой поддержке гранта РФФИ «Аспиранты» «Новые подходы в синтезе и модифицировании эпотилонов [проект № 20-33-90039]». Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии УФИЦ РАН.

**Степень разработанности темы.** Химиотерапия на основе таксола неэффективна при лечении некоторых опухолей, таких как рак предстательной железы, легких, яичников и молочной железы, из-за развития множественной лекарственной устойчивости, что указывает на острую необходимость разработки новых противоопухолевых препаратов. Эпотилоны индуцируют стабилизацию микротрубочек с механизмом действия, сходным с таксанами, с тем преимуществом, что они сохраняют свою цитотоксическую активность в отношении резистентных клеточных линий, в которых сверхэкспрессируют «efflux-pump-механизмы» множественной лекарственной устойчивости.

Химия эпотилонов разработана достаточно хорошо, были предложены сотни аналогов Еро, некоторые из которых оказались немного более активными, чем Еро В, Иксабепилон или таксол. Иксабепилон и утиделон в настоящее время используются в клинической практике в сочетании с классическими противоопухолевыми препаратами, улучшая терапию рака и прогноз у пациентов. Однако для Еро проблемными остаются аспекты селективности действия и *in vivo* стабильность. В поиске улучшенных соединений, кроме дорогостоящих подходов таргетной химиотерапии с эпотилонами возможны варианты целенаправленных структурных изменений Еро и синтез новых модификатов. Предлагаемый нами аналог эпотилона D, прежде всего, представляет интерес методологическими аспектами синтетического подхода, а также в плане оценки влияния проведенного «глубокого структурного модифицирования» на биоактивность и стабильность

молекулы.

**Цель работы.** Разработка синтеза модифицированного в C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>-участке C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>-дегидроаналога эпотилона D, разработка блоков для синтеза высокоактивных 12,13-азиридилилпроизводных и макролактамов топологии природного эпотилона В.

**Задачи работы:**

В соответствии с целью работы поставлены следующие задачи:

1. Разработка новых ключевых предшественников для использования в подходах к природным ЕроВ, аза ЕроВ и новому диеновому аналогу ЕроD.
2. Разработка синтеза C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> фрагмента аналога эпотилона D из R-(–)-пантолактона; наработка в оптимизированных вариантах блок-синтонов: верхнего сегмента из R-(–)-карвона и хирального Me-содержащего C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup> фенилтетразольного блока из простых исходных с наведением хиральности по технологии Эванса.
3. Синтез ациклических C<sup>1</sup>-C<sup>9</sup> и C<sup>1</sup>-C<sup>21</sup> предшественников аналога эпотилона D, изучение реакции альдольной конденсации, подбор оптимальных условий реакций.
4. Разработка подходов к макролактонизации: классической по Ямагучи, альтернативных по Джулиа-Кочински и метатезисной реакцией (RCM) с катализатором Граббса 2 поколения. Выход к целевой структуре и изучение его противораковых свойств.

**Научная новизна.** Разработан полный синтез нового C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup> модифицированного аналога эпотилона D из R-(–)-карвона в 16 стадий с общим выходом 1.1%. В ходе выполнения проекта полного синтеза предложен простой и эффективный 9-ти стадийный синтез C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> фрагмента из R-(–)-пантолактона; ключевой стадией подхода является реакция нуклеофильного циклораскрытия R-(–)-пантолактола меркаптанами. При построении C<sup>1</sup>-C<sup>21</sup> и C<sup>1</sup>-C<sup>9</sup> ациклических блоков найдены оптимальные условия енолизации (1R)-1-(1,3-дитиолан-2-ил)-2,2-диметил-1-мет-оксиметоксипентан-3-она и проведения альдольной конденсации с C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup> и C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup> альдегидами. Апробированы классические и альтернативные

варианты макролактонизации. Реакцией метатезисной макролактонизации по Граббсу получен продукт циклизации – предшественник C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup> модифицированного аналога эпотилона D.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработан полный синтез нового метоксиметильного аналога Epo D в 16 стадий с общим выходом 1.1%. В результате изучения его биоактивности выявлена цитотоксическая активность в отношении условно-нормальных и опухолевых клеточных линий (эмбриональной почки человека Нек23, карциномы молочной железы MCF-7, нейробластомы человека SH-SY5Y и карциномы легкого человека A549) в интервале IC<sub>50</sub> от 30.88 до 62.59 мкМ *in vitro*.

**Методология и методы исследования.** Методология настоящего исследования заключается в постановке и проведении химических экспериментов с использованием современных методов органической химии. Выделение и очистка продуктов проводились методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структур и характеристики полученных соединений использовались современные физико-химические методы: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ.

**Положения, выносимые на защиту:**

Разработка *one-pot* метода для синтеза C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup>-фрагмента аналога Epo D. Синтез C<sup>1</sup>-C<sup>9</sup>, C<sup>1</sup>-C<sup>21</sup> ациклических предшественников Epo D альдольной конденсацией C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> блока с C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup>, C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup> альдегидами, соответственно. Разработка подходов к синтезу макролактонов с использованием классического (Ямагучи) и альтернативных (Джулиа-Кочински, метатезис (RCM)) методов. Выход к целевой структуре и изучение противораковых свойств. Разработка C<sup>11</sup>-C<sup>21</sup> блок-синтонов для синтеза природных эпотилонов из R-(-)-карвона и получение C<sup>15</sup>-аминопроизводных.

**Степень достоверности результатов и апробация работы.** Высокая достоверность результатов достигнута тщательностью проведения экспериментов

и применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты, масс спектрометрии, элементного анализа. Основные результаты диссертационной работы докладывались на III и IV Всероссийских молодежных конференциях "Достижения молодых ученых: химические науки" (Уфа, 2017 и 2018 г.), II Всероссийской молодежной конференция "Проблемы и достижения химии кислород и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017), "Первой всероссийской школе для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL2021" (Новосибирск, 2021 г.), XXVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов" (г. Москва, 2021 г.), 3-м выпуске вебинара по химии (3<sup>th</sup> Edition of Webinar on Chemistry, международная конференция, 2022 г.), III Всероссийской молодежной научно-практической конференция «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых» (Уфа, 2023 г.).

**Публикации.** Основное содержание диссертационного исследования опубликовано в 18 работах, из них 9 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science, а также тезисы 9 докладов на всероссийских и международных конференциях.

**Соответствие паспорту заявленной специальности.** Тема и содержание диссертационной работы Сунагатуллиной Г.Р. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п.1 «...выделение и очистка новых соединений», п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7 «...исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений...».

**Личный вклад автора.** Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, проведена интерпретация, анализ и участие в обсуждении полученных результатов, подготовка научных статей и тезисов докладов к публикации.



**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и списка цитируемой литературы (150 наименований), приложения. Диссертация содержит 58 схем, 14 рисунков, 14 таблиц.

Автор выражает искреннюю благодарность научным руководителям д.х.н. М.С. Мифтахову, к.х.н. Р.Ф. Валееву за неоценимую помощь и поддержку при выполнении работы, к.х.н. А.Н. Лобову за помощь в исследовании физико-химических характеристик выделенных соединений, д.х.н. С.Л. Хурсану за выполнение квантово-химических расчетов, а также всему коллективу лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов за консультативную помощь и создание дружной рабочей атмосферы при выполнении настоящей работы.

ЯМР, ИК и масс-спектры сняты на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

## ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### Эпотилоны – природные соединения для разработки новых противораковых препаратов

Раковые заболевания, вызываемые нерегулируемым делением клеток, остаются одной из главных проблем медицины в последние десятилетия. Проблема глобальна; ежегодно в мире число заболевших раком людей достигает 7 миллионов, по прогнозам к 2030 году это число возрастет до 13 миллионов в год [1]. В 1987 году немецкими учеными Reichenbach, Höfle и др. из Немецкого национального центра биотехнологических исследований (GBF) впервые были выделены эпотилоны (Еро) из смеси миксобактерий *Sorangium cellulosum* SoCe90 [2, 3]. Эпотилоны (Еро), как стабилизирующие тубулиновые микротрубочки агенты с механизмом действия аналогичным паклитакселу (таксол) [4], демонстрируют хорошую перспективу приложения в химиотерапии рака, они эффективны в наномолекулярных концентрациях в отношении большинства линий раковых клеток [5].

К настоящему времени предложены несколько перспективных соединений на основе эпотилона В и аналогов (Рисунок 1.1). Из них лактам эпотилона В (Ixabepilone) успешно применяется в медицине для лечения рака молочной железы и её агрессивных форм [6, 7, 8]. Иксабепилон **5** получают полусинтетически из природного эпотилона В. Другими известными аналогами эпотилона В являются: C<sup>12</sup>-C<sup>13</sup> азиридирил эпотилон А (**6**, Рисунок 1.1) [9-10] и его N-алкилированное производное (BMS-748285, **7**, Рисунок 1.1) [11-12].

В ходе химиотерапии рака нередко формирование со временем феномена множественной лекарственной устойчивости – способности раковых клеток выживать даже при использовании высоких доз различных препаратов [13]. Здесь нужны другие соединения, поэтому поиск и создание новых высокоактивных и малотоксичных цитостатиков является важной задачей медицинской химии.

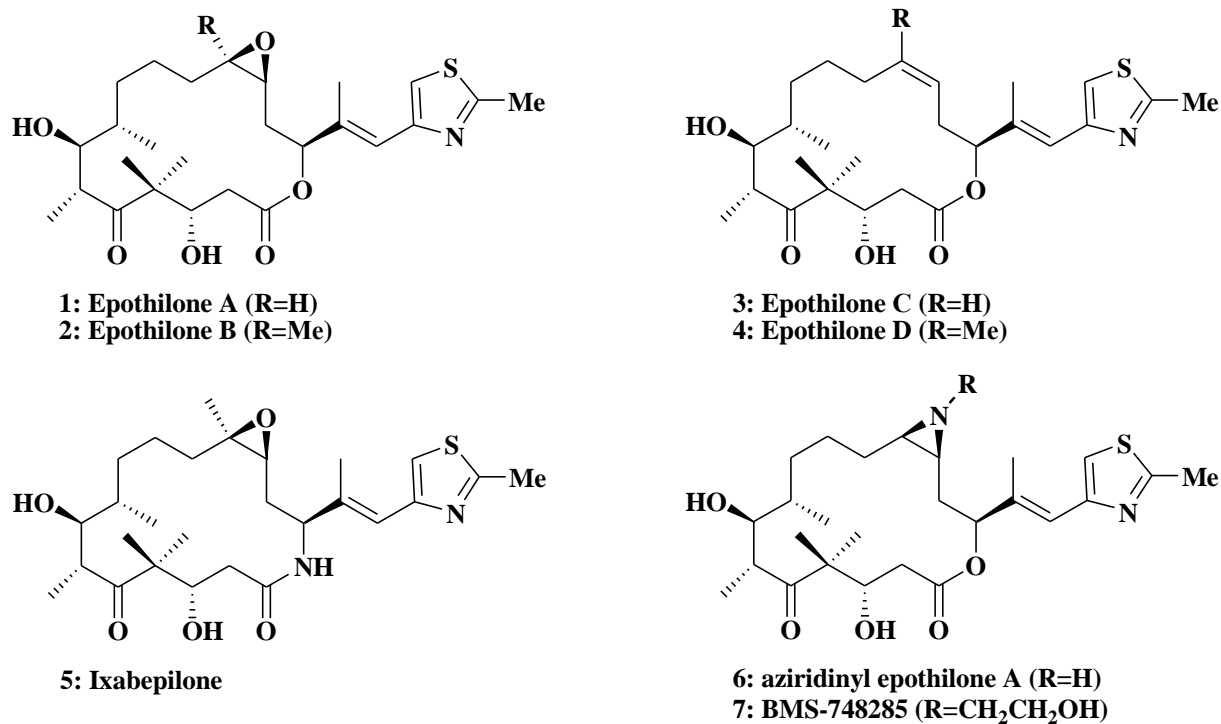


Рисунок 1.1 – Молекулярные структуры эпотилонов А-Д (1-4), Иксабепилон 5, азиридилил эпотилон А (6), и его N-алкилированное производное (BMS-748285, 7)

Эпотилоны проявляют цитотоксические свойства против большинства линий раковых клеток в наномолярных концентрациях с механизмом, подобным паклитакселу, вызывая остановку митоза, способствуя полимеризации микротрубочек в отсутствие GTP или белков, связанных с микротрубочками, в условиях, способствующих деполимеризации, таких как разведение, низкая концентрация, температурах или Ca<sup>2+</sup> [14]. Микротрубочки, стабилизированные эпотилоном, имеют уменьшенное количество протофиламентов и меньший диаметр, чем в норме [14, 15], и они дисфункциональны и aberrантно присутствуют во время М-фазы, что приводит к остановке клеточного цикла при переходе от метафазы к анафазе и гибели клеток [16].

Понимание взаимодействия между эпотилонами и микротрубочками позволяет создавать новые производные с повышенной активностью. На основе соотношения структура-активность (SAR) [17] было предложено разделение молекулы на четыре области (A-D) (Рисунок 1.2).

Известно, что модификации в эпоксиде (C<sup>12</sup>-C<sup>13</sup>) или вблизи области В

значительно влияют на стабилизирующую активность микротрубочки [18]; например, ЕроВ, обладающий дополнительной метильной группой при С<sup>12</sup>, проявляет в два раза большую активность в индукции полимеризации тубулина *in vitro*, чем ЕроА [19]. Важные группы для активности эпотилонов: гидроксил С<sup>7</sup> в области А молекулы, ароматические заместители при С-15 (область С) и карбонил С<sup>1</sup> в области D [20, 21]. Известно, что эпоксид С<sup>12</sup>-С<sup>13</sup> не является существенным для связывания с микротрубочками, поскольку дезоксиэпотилон В (Erothilone D, UTD1 или KOS-862), не содержащий эпоксид, более активен в отношении стабилизации микротрубочек *in vitro* по сравнению с эпотилоном А или В. Кроме того, производные, содержащие азот при С<sup>12</sup> (азатилон), проявляют более высокую *in vitro* фармакологическую активность [22, 23].

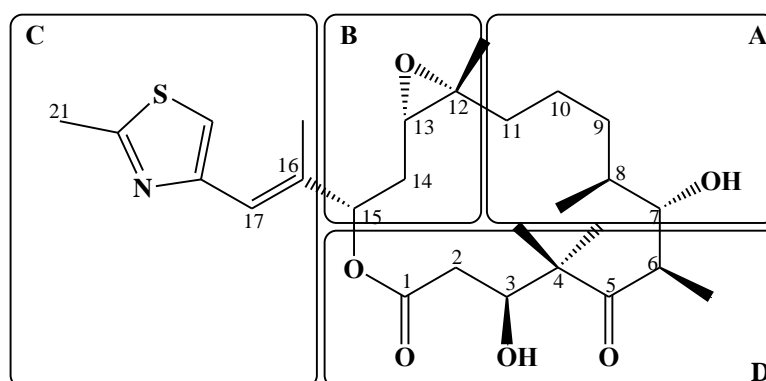


Рисунок 1.2 – Подразделение структуры ЕроВ на четыре области (А-Д) на основе взаимосвязи структура-активность [9]

### 1.1 Эпотилоны с известными данными клинических испытаний при лечении раковых заболеваний

Производные ЕроВ, такие как иксабепилон и утиделон, в настоящее время используются в клинике для лечения распространенного рака молочной железы, их эффективность была продемонстрирована в II и III фазе клинических испытаний.

#### 1.1.1 Эпотилон В

ЕРО906 или патупилон представляет собой синтезированную версию

природного эпитилона В (ЕрОВ), разработанную Novartis, с такой же структурой и, следовательно, с таким же механизмом действия [24, 25]. ЕРО906 участвовал во многих доклинических [26-28] и клинических исследованиях [29-31]. Из-за сохраняющейся активности в отношении устойчивых к таксанам клеткам он может быть альтернативой для пациентов с рецидивом после химиотерапии на основе паклитаксела и производных платины и с высоким уровнем бета-тубулинов III класса (TUBB3). Результаты клинических испытаний доказывают способность патупилона улучшать выживаемость без прогрессирования и болевого ответа при кастрационно-резистентном раке предстательной железы и гинекологическом раке, рецидивы которых сопровождаются резистентностью к доцетакселу и цисплатину, соответственно. Другие опухолевые патологии, такие как колоректальный рак [32] и метастазы головного мозга [33], оценивались, но без существенных доказательств эффективности.

При кастрационно-резистентном раке предстательной железы патупилон показал различные результаты, либо в качестве терапии первой линии (по сравнению со стандартной терапией доцетакселом), либо у пациентов, рефрактерных к доцетакселу. Например, клиническое исследование II фазы были проведены с участием 45 пациентов (64% которых предварительно лечили таксанами), которые получали патупилон ( $2,5 \text{ мг/м}^2$ ) в виде 5-минутного болюса внутривенно один раз в неделю в течение 3 недель с последующей неделей отдыха (4-недельный цикл). Снижение уровня простатспецифического антигена у пациентов на 50% было подтверждено только у шести пациентов (13%), а среднее время до прогрессирования составило 1.6 мес., что расценено как незначительное [34]. Во втором исследовании с 83 участниками вводили  $10 \text{ мг/м}^2$  патупилон в/в. каждые 3 нед., снижение уровня простатспецифического антигена на 50% наблюдалось у 47% больных. Болевые реакции наблюдались у 59% поддающихся оценке пациентов. Медиана времени до прогрессирования уровня простатспецифического антигена составила 6.1 мес., а медиана общей выживаемости (ОВ) – 11.3 мес. (95% ДИ: 9.8-15.4), что свидетельствует о противоопухолевой активности и вкладе в улучшение симптомов у пациентов,

ранее получавших доцетаксел [35].

При раке яичников патупилон был клинически протестирован в исследованиях I и II фазы. Novartis Pharmaceuticals оценили патупилон в рандомизированном открытом исследовании III фазы (NCT00262990) у 829 пациентов с межрасовыми различиями из 11 разных стран. В этом анализе сравнивалась эффективность патупилона и липосомального доксорубина у пациентов с эпителиальным раком яичников. Результаты показали скромный профиль эффективности у пациентов, получавших патупилон, но лечение не привело к значительному улучшению общей выживаемости по сравнению с клиническими испытаниями [36].

Профиль безопасности и токсичности эпотилонов был основной проблемой для вывода этих препаратов на рынок. Иксабепилон, KOS-862 и ZK-EPO (сагапилон) демонстрируют высокую частоту миелосупрессии, алопеции, тяжелой периферической невропатии и реакций гиперчувствительности [37, 38]. Несмотря на то, что патупилон (ЕрoВ) проявляет меньшую токсичность, чем его производные, и получил хорошее заключение Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА) для лечения рака женской репродуктивной системы, эффективность у пациентов не была значительной при клинических испытаниях и не прошла испытаний III фазы [36].

У человека накопление патупилона в опухолевой ткани глиобластомы (GBM) в 30 раз выше по сравнению со значениями в плазме через 20 мин. В этом смысле введение патупилона до и после хирургического вмешательства при рецидиве GBM безопасно. Он улучшает долгосрочную выживаемость без прогрессирования у пациентов и может быть альтернативой для лечения рака центральной нервной системы [39]. Однако необходимы более масштабные клинические испытания, чтобы гарантировать безопасность и эффективность этого препарата.

### **1.1.2 Иксабепилон**

Иксабепилон, также называемый аза-эпотилон В или BMS 247550,

представляет собой полусинтетический аналог второго поколения природного ЕроВ, в котором лактонное кольцо макролида заменено азотом с образованием соответствующего макролактама [40]. Он имеет более высокую противоопухолевую активность, чем эпотилоны А и В, в отношении большинства опухолей человека. Он был разработан Bristol-Myers Squibb (BMS, Нью-Йорк, США), продается под названием Ixempra® и в 2007 году был внесен в список FDA США для лечения метастатического или распространенного рака молочной железы, либо в качестве отдельного агента, либо вместе с капецитабином для лечения пациентов с метастатическим или местнораспространенным раком молочной железы, которые проявляют устойчивость к лечению антрациклином и таксаном [41].

Ранние доклинические испытания показали, что иксабепилон индуцирует активацию избирательных путей апоптоза [42]. Соединение эффективно против множественных видов рака, в том числе опухолей, устойчивых к обычным химиотерапевтическим средствам, таких как устойчивые к паклитакселу линии HCT116/VM46 (колоректальный рак), Pat-21 (карцинома яичников), Pat-7 (молочная железа) и A2780 Tax. (карцинома яичника), которые экспрессируют мутацию тубулина, а также к чувствительным линиям Pat-26 (карцинома поджелудочной железы человека) и M5076 (фибросаркома мыши), проявляющим цитотоксический эффект около 2.9 нМ (IC<sub>50</sub>) [43] (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Цитотоксичность иксабепилона в отношении 21 линий раковых клеток

Cell Line	Ixabepilone IC <sub>50</sub> (nM)	Cell Line	Ixabepilone IC <sub>50</sub> (nM)	Cell Line	Ixabepilone IC <sub>50</sub> (nM)
A2780/D DP-S	2.8	A2780/DDP -R	1.8	A2780/TAX -S	2.6
A2780/T AX-R	4.9	OVCAR-3	1.8	MCF-7	2.7
SKBR3	2.3	LNCAP	1.5	PC3	4.6
HCT116	2.6	HCT116/V M46	24.5	HCT116/VP 35	2.0

## Продолжение таблицы 1.1

Cell Line	Ixabepilone IC <sub>50</sub> (nM)	Cell Line	Ixabepilone IC <sub>50</sub> (nM)	Cell Line	Ixabepilone IC <sub>50</sub> (nM)
LS174T	5.8	MIP	24.8	A549	5.2
LX-1	3.1	A431	1.4	CCRF-CEM	6.0
K562	2.9	M109	2.9	MLF	34.5

В исследованиях II фазы иксабепилон был эффективен против гормонорезистентного рака предстательной железы (HRPC) [44]; немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) [45], включая тех, которые были неэффективны при химиотерапии первой линии на основе препаратов платины [46]; и других резистентных видов рака (рак почки [47], рак поджелудочной железы [48]). Однако минимальные эффекты наблюдались при гинекологическом раке [49, 50].

Лечение иксабепилоном в сочетании с капецитабином демонстрирует более высокую эффективность с точки зрения выживаемости без прогрессирования (PFS) по сравнению с одним капецитабином у пациентов с резистентным к антрациклину или таксану метастатическим раком молочной железы [51, 52]. Также у пациентов с тройным негативным раком молочной железы, где комбинация иксабепилона с капецитабином примерно вдвое увеличивает медиану PFS [53], сравнимую с таковой, наблюдаемой у пациентов с нетрижды негативными опухолями [54].

### 1.1.3 Утиделон

Утиделон, UTD1, KOS-862 или эпотилон D представляет собой производное эпотилона, полученное путем генной инженерии кластера генов эпотилона, с повышением концентрации UTD1 путем ферментации в *Sorangium Cellulosum*. Он был разработан и изготовлен компанией Biostar Technologies, Ltd., Пекин, Китай. UTD1 показал сильную *in vitro* и *in vivo* активность против чувствительных к паклитакселу опухолей, таких как рак толстой кишки человека с множественной лекарственной устойчивостью, лейкемия и рак молочной железы [55].

UTD1 в настоящее время является альтернативой для лечения



метастатического рака молочной железы, особенно при раке молочной железы, ранее леченным антрациклинами и таксанами [56], а также у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы [57]. Клинические исследования II фазы, проведенные в Азии, оценили его эффективность, показав положительные результаты, многообещающую переносимость и благоприятный профиль безопасности у пациентов, завершивших в среднем шесть циклов терапии отдельно или в комбинации с капецитабином. При комбинированной терапии скорость объективного ответа (ORR) составило 42.4%, а медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 7.9 мес., тогда как в исследовании с монотерапией ORR составил 28.57%, а медиана PFS составила 5.4 мес. [56].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы, оценивающего общую выживаемость (OS), рефрактерные к антрациклинам и таксанам, подтвердили использование UTD1 плюс капецитабин в качестве нового терапевтического режима для этих пациентов. Оценка 405 пациентов, получавших UTD1 (30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно ежедневно, 1-5 дней, в течение 90 минут) плюс капецитабин (1000 мг/м<sup>2</sup> перорально два раза в день, 1-14 дней) или только капецитабин (1250 мг/м<sup>2</sup> перорально два раза в день, 1-14 дней) каждые 21 день, показали улучшение общей выживаемости в группе комбинированной терапии (19.8 месяцев) по сравнению с группой монотерапии (16.0 месяцев), демонстрируя, что комбинированная терапия с UTD1 по-прежнему превосходит монотерапию капецитабином [58]. Эта комбинированная терапия была рекомендована Китайскому обществу клинической онкологии (CSCO) по раку молочной железы в 2022 году для лечения рака молочной железы с тройным негативным фенотипом [59, 60].

## **1.2 Новые производные эпотилона с высокой цитотоксической активностью**

### **1.2.1 12,13-Азиридирил эпотилоны**

В 2017 году исследовательской группой Nicolaou были разработаны синтезы и приведены данные биоиспытаний серии новых 12,13-азиридирил производных эпотилона В [61]. В подходе базовым исходным принят 12,13-

олефиновый метилкетон **9**, полученный озонолитическим расщеплением двойной связи ЕроВ с последующим дезоксигенированием эпоксида действием системы  $WCl_6/n-BuLi$  (Схема 1.1).

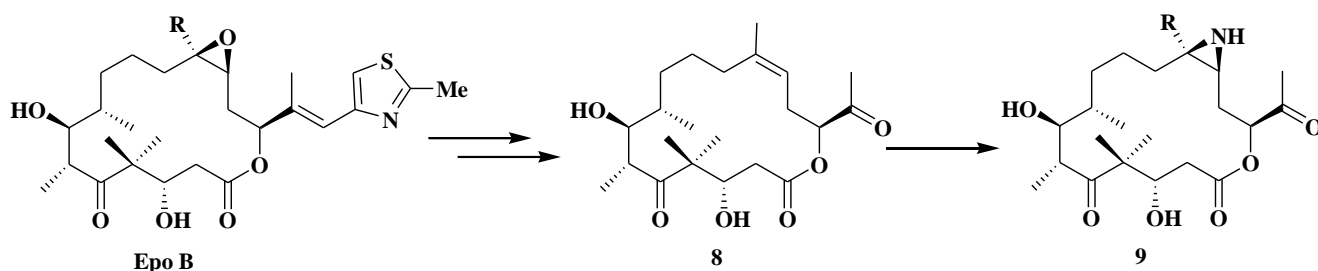


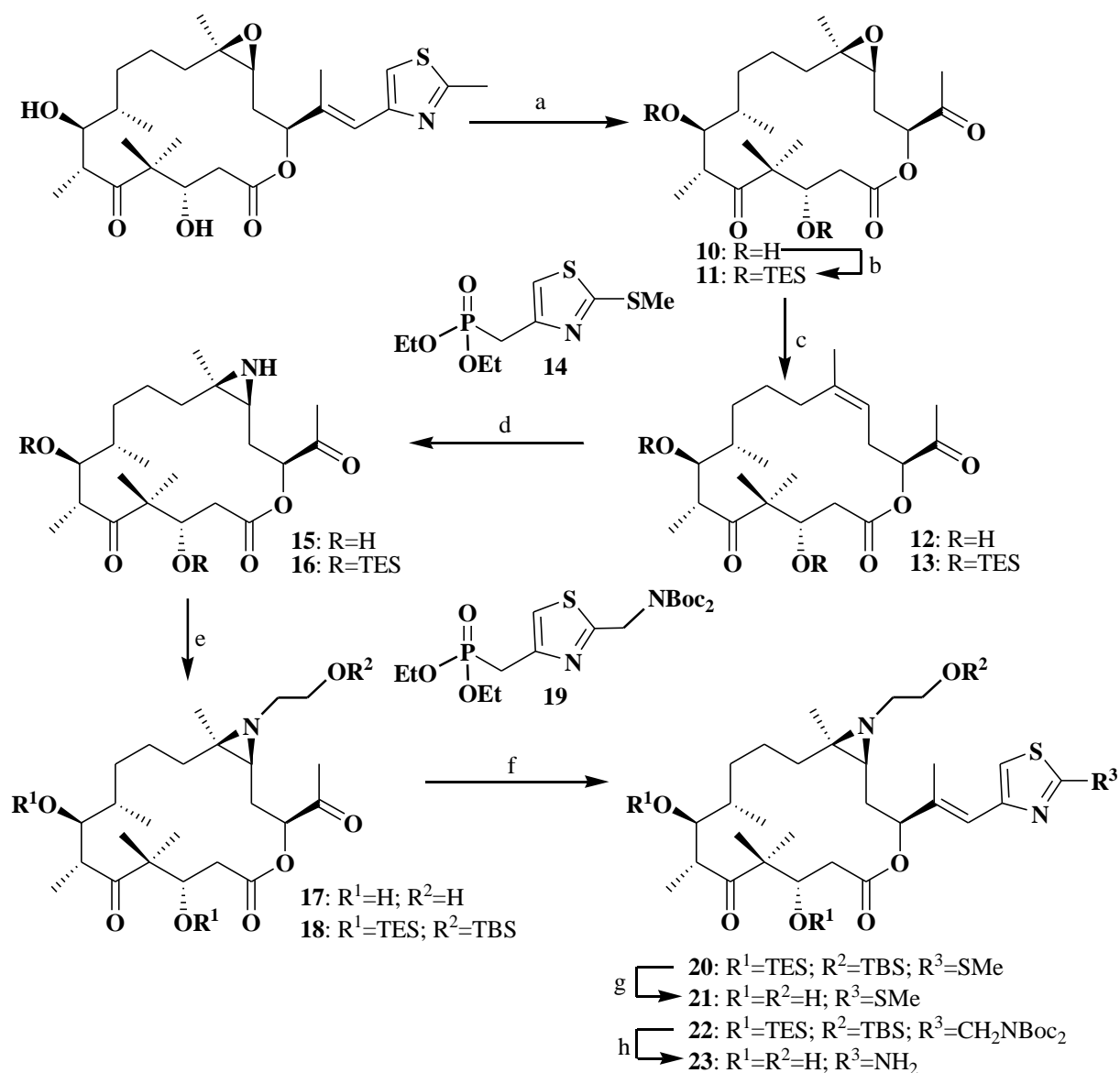
Схема 1.1 – План синтеза азиридилилкетона **9**

Одностадийное формирование азиридиновых циклов в **8** осуществлено по методу Ess-Kürti-Falck [62] и на основе полученного азиридилил метилкетона **9** синтезированы модификаты по азиридиновой и гетероароматической частям. Получение таких модификатов поясняет схема 1.2. Развитием этого подхода для биотестирования на антираковую активность приготовлены 40 аналогов ЕроВ, различающиеся в боковой гетероароматической и азиридиновой участках молекул. Изучением цитотоксичности в ряде человеческих линий рака, включая лекарственно резистентных, обнаружены высокоактивные в субнаномолярных концентрациях соединения, превосходящие таксол и Ixabepilone (Рисунок 1.3, Таблица 1.2, 1.3) по цитотоксичности и в тубулинполимеризующих тестах.

Таблица 1.2 – Индукция сборки тубулина  $EC_{50}$

Соединение	$EC_{50}$ ( $\mu M$ )	Соединение	$EC_{50}$ ( $\mu M$ )*
Paclitaxel	15	17	4.0±1
Ixabepilone	4.5	23	4.6
24	<40	34	5.4
25	1.9	36	4.0
26	19	37	6.1
27	18	38	5.1
30	5.0	39	3.5

\* $EC_{50}$  концентрация аналога Еро, снижающего на 50% содержание несвязанного протеина в супернатанте по сравнению с контролем.



**Реагенты и условия:** (a) O<sub>3</sub>; затем Me<sub>2</sub>S (10 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 5 мин, 94%; (b) TESOTf (2.4 экв.), 2,6-лутидин (3.0 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 15 мин, 84%; (c) WCl<sub>6</sub> (2.0 экв.), *n*-BuLi (4.0 экв.), THF, от -78 до 25 °C, 40 мин., затем **10** или **11** (1.0 экв.), от -20 до 0 °C, 2 ч., 85% **12** [(*Z*):(*E*) 5:1], 86% **13** [(*Z*)]; (d) DPH (1.5 экв.), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (0.02 экв.), TFE, 25 °C, 30 мин, 78% **15**, 90% **16**; (e) 2-бромэтанол или TBS эфир 2-бромбутанола (5 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 экв.), DMF, 70 °C, 12 ч., 29% **17**, 90% **18**; (f) **14** [63] (15 экв.), *n*-BuLi (12 экв.), затем **18** (1.0 экв.), THF, от -78 до 0 °C, 3 ч., 60%; или **19** (8.3 экв.), NaHMDS (6.8 экв.), затем **18** (1.0 экв.), THF, -78 °C, 2.5 ч., 68%; (g) HF×Py (xs), THF, от 0 до 25 °C, 1 ч., 79%; (h) HF×Py (xs), THF, от 0 до 25 °C, 5 ч., затем TFA (xs), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 до 25 °C, 2.5 ч. 48%.

Схема 1.2 – Синтез азиридилил аналогов эпотиллона В **21** и **23** из EpoB

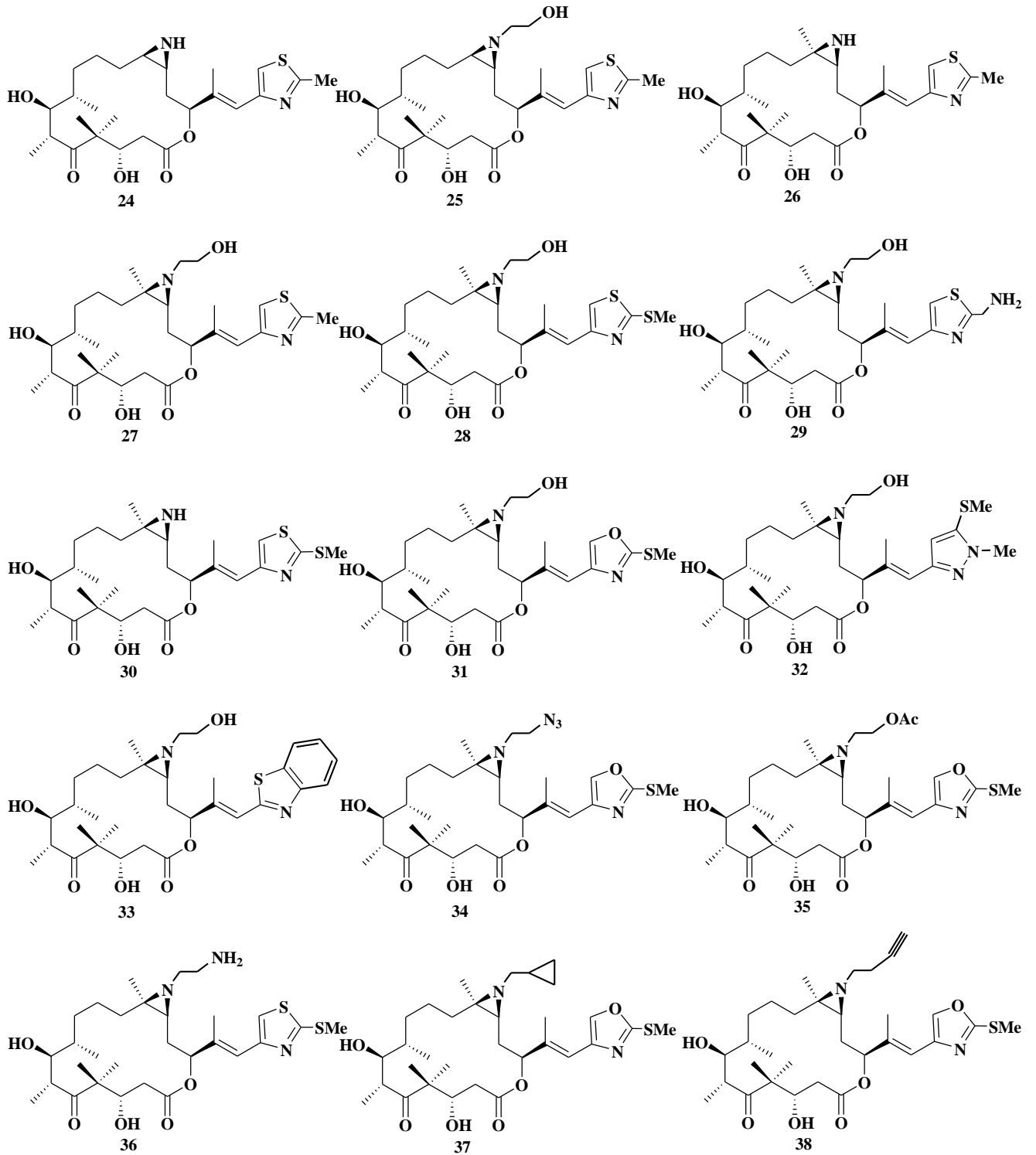


Рисунок 1.3 – Структуры наиболее активных из числа синтезированных 12,13-азиридинил ЕроВ 24-38

Таблица 1.3 – Данные о цитотоксичности аналогов эпотилона В в отношении линий раковых клеток MES SA, MES SA DX и HEK 293T

Соединение	Линии раковых клеток		
	MES SA*	MES SA DX**	HEK 293T***
Paclitaxel	2.47	>400	1.76
26	0.04	0.51	0.02
28	0.13	0.66	0.03
29	0.078	0.850	0.058
<b>31</b>	<b>0.02</b>	<b>1.11</b>	<b>0.05</b>
33	0.18	1.32	0.06
34	0.24	0.52	0.10
35	0.29	0.86	0.07
36	0.108	11.98	0.079
37	0.056	1.257	0.051
38	0.23	0.45	0.09

IC<sub>50</sub>–50% ингибирующая концентрация соединения против роста клеток. \*MES SA – линия клеток саркомы матки человека, \*\*MES SA DX – клеточная линия с выраженной множественной лекарственной устойчивостью, \*\*\*HEK 293T – клеточная линия эмбрионального рака почки человека.

Как видно из таблицы 1.3, существует значительная корреляция между полимеризацией тубулина и цитотоксическими свойствами для синтезированных азиридилил аналогов эпотилона В. Аналоги **25, 30, 31, 32, 34, 35** и **38** проявляют наибольшую эффективность против множества линий раковых клеток человека, включая клеточную линию рака яичников человека с высокой лекарственной устойчивостью. В таблице 1.3 показана активность синтезированных аналогов азиридилил эпотилона В в отношении клеточной линии саркомы матки человека MES SA, клеточной линии саркомы матки человека с выраженной множественной лекарственной устойчивостью MES SA DX и клеточной линии эмбрионального рака почки человека HEK 293T. Наибольшую эффективность в этих исследованиях продемонстрировали аналоги **26, 28, 29, 31, 33, 34** и **35-38** в субнанолярном диапазоне (IC<sub>50</sub> до 0,02 нМ по сравнению с MMAE: IC<sub>50</sub> ≥ 0,068 нМ; NAC: IC<sub>50</sub> ≥ 0,166 нМ; паклитаксел: IC<sub>50</sub> ≥ 1,76 нМ); против всех трех клеточных линий.

Аналоги C<sup>12</sup>-C<sup>13</sup> азиридилил эпотилона В оказались более активными, чем их соответствующие эпоксидные аналоги, которые, в свою очередь, известны как

более активные, чем их олефиновые предшественники [64]. Эти исследования согласуются с представлением о том, что область  $C^{12}$ - $C^{13}$  молекулы не участвует в критических связывающих взаимодействиях с  $\beta$ -тубулином, биологической мишенью эпотилонов, концепция которой была ранее подтверждена рентгеноструктурным анализом эпотилон-тубулинового комплекса [65].

Примечателен широкий диапазон варибельности функциональных групп на атоме азота азиридинового фрагмента. Рисунок 1.4 демонстрирует эту толерантность в пределах семейства этих аналогов, которые несут ту же самую гетероциклическую боковую цепь (т.е. метилтиотиазол). Кроме того, N-заместители могут варьироваться от неполярных (например, циклопропилметил) до полярных (например, аминоэтил) остатков. Очевидно не существует строгой корреляции между полярностью заместителей и эффективностью, что было установлено путем изучения тренда активность-структурный мотив (Рисунок 1.4).

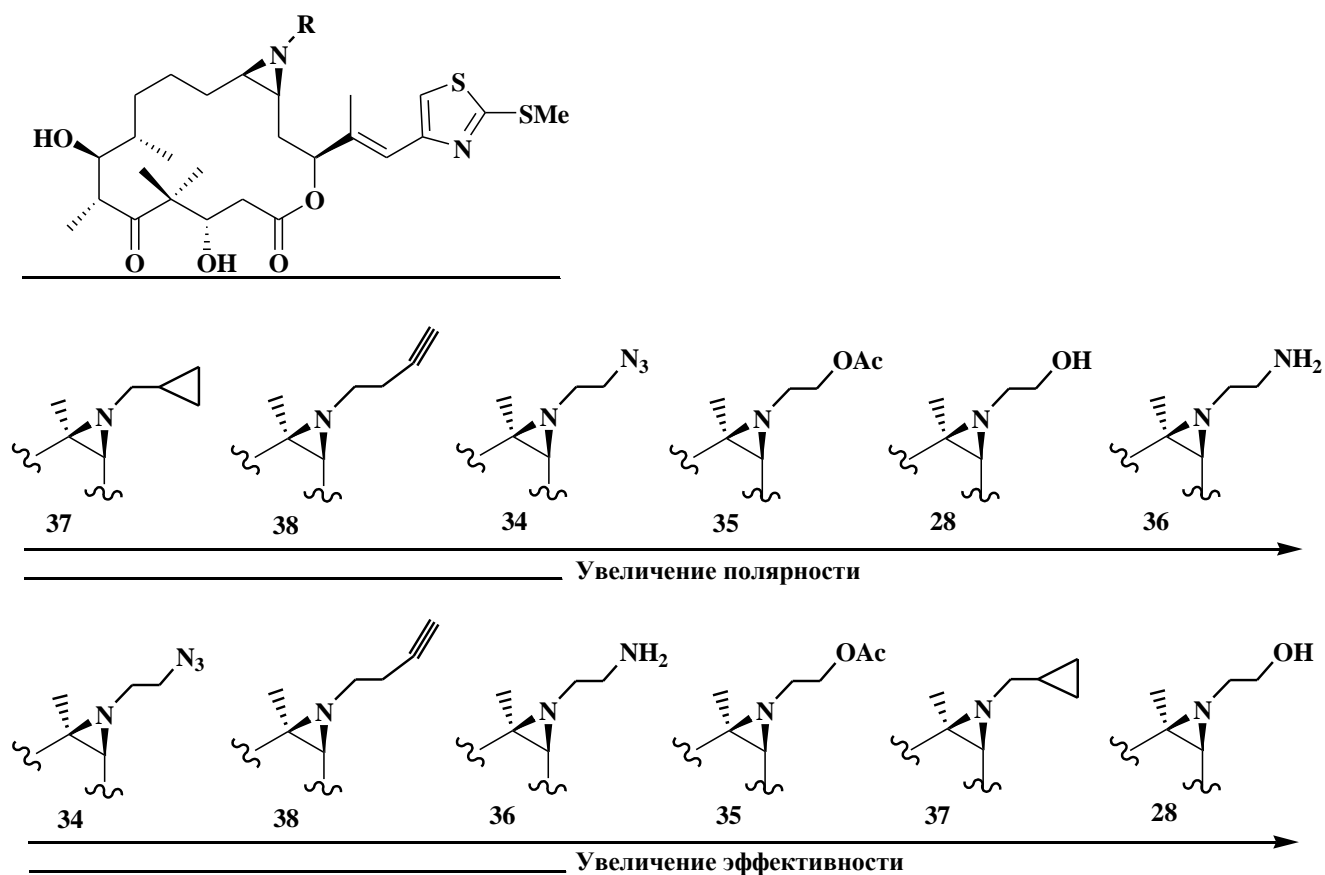


Рисунок 1.4 – Функциональные группы на атоме азота азиридинового фрагмента

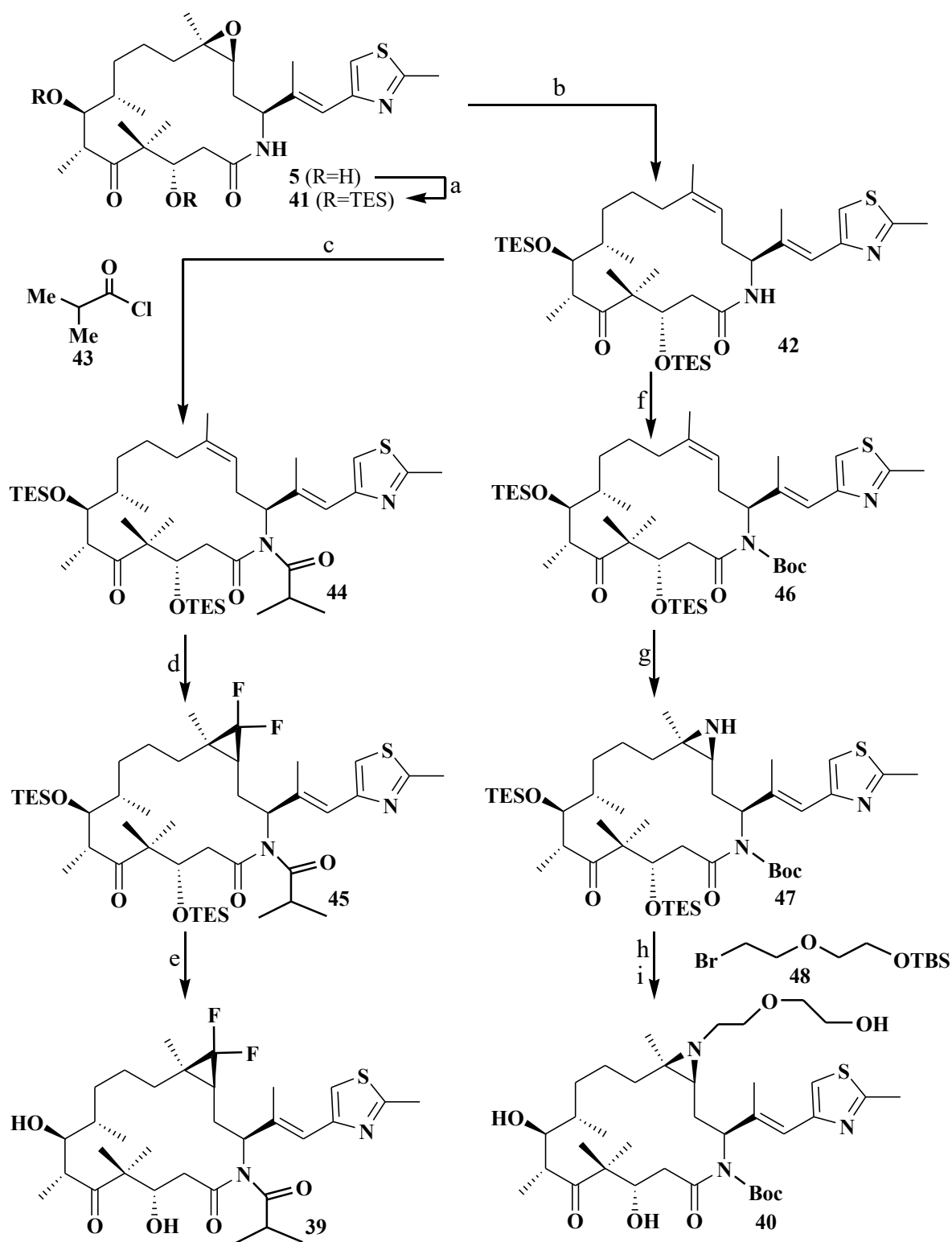
В результате исследований группой К.С. Nicolaou был выявлен новый и

очень мощный гетероциклический структурный мотив, а именно метилтиооксазол, включенный в структуру аналога **31**, одного из самых сильнодействующих эпотилонов на то время.

### 1.2.2 12,13-дифторциклопропановые и другие фторированные аналоги эпотилонов

С обнаружением в ряду 12,13-азиридирил- и дифторпропильных аналогов ЕроВ исключительно высокоактивных цитостатиков в группе Nicolaou были проведены масштабные исследования по дизайну и синтезу новых более активных и стабильных аналогов ЕроВ, лактонные, лактамные, эпоксидные, азиридиновые, 1,1-дифторциклопропановые и другие фрагменты и пригодные для использования в качестве активной компоненты в конъюгатах «антитело-лекарство» (таргетная химиотерапия) [66]. В результате были синтезированы новые аналоги ЕроВ с варьированием заместителей при N-атоме азиридирила и в боковой гетероциклической части; получены аналоги, в которых эпоксид замещен на дифторциклопропильную группу, синтезированы аналоги с замещением в макроциклическом скелете, с заменой на  $\text{CH}_2$  лактонного кислорода, и аналога Иксабепилона. Приведены результаты SAR-исследований и выявлены наиболее перспективные для практического использования соединения [67].

В качестве примера приведем синтезы аналогов Ixabepilone **39** и **40**. Так, иксабепилон **5** после O-силилирования превратили в бис-силил производное **41**, из которого путем обработки  $\text{WCl}_6$  и *n*-BuLi с выходом 62% было получено дезоксигенированное соединение **42**. Реакция последнего с изобутирилхлоридом **43** в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  и DMAP приводило к производному лактама **44**. Дифторциклопропанирование **44** с  $\text{TMSCF}_3$  и NaI [68] приводит к образованию бис-силилированного дифторциклопропильного блока **45**, из которого действием системой  $\text{HF} \times \text{Py}$  был получен целевой аналог иксабепилона **39** с выходом 76% (Схема 1.3).



**Реагенты и условия:** (а) TESC1 (4.0 экв.), имидазол (6.0 экв.), DMAP (0.05 экв.); DMF, 0-25 °C, 2 ч., 89%; (b) WCl<sub>6</sub> (2.0 экв.), *n*-BuLi (4.0 экв.), THF, от -78 °C до 25 °C, 30 мин.; затем **41**, от -20 °C до 0 °C, 1 ч., 62%; (с) изобутироил хлорид (*i*-PrCOCl, **43**) (3.0 экв.), Et<sub>3</sub>N (4.0 экв.), DMAP (0.05 экв.), THF, 0-25 °C, 2 ч., 91%; (d) TMSCF<sub>3</sub> (5.0 экв.), NaI (0.2 экв.), THF, 60 °C, 2 ч., 87%; (е) HF×Py (200 экв.), THF, 0-25 °C, 30 мин., 76%; (f) Boc<sub>2</sub>O (5.0 экв.), DMAP (0.5 экв.), THF, 60 °C, 15 мин., 80%; (g) DPH (1.1 экв.), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (0.02 экв.), TFE, 25 °C, 30 мин., 73%; (h) **48** (6.0 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 экв.), DMF, 70 °C, 10 ч., 60%; (i) HF×Py (200 экв.), THF, 0-25 °C, 2 ч., 65%.

Схема 1.3 – Синтез азиридилил аналога Иксабепилона **39** и **40**



Аналогично из промежуточного соединения **42** получен аналог иксабепилона **40** по пути, указанному на схеме 1.3 (правая колонка). Воспроизводное **46** азиридиновали по Ess-Kürti-Falck и с выходом 73% получили азиридин **47**. Алкилирование соединения **47** бромидом **48** [69] в присутствии  $K_2CO_3$  и последующее десилилирование привели к целевому иксабепилону **40** с выходом 65%.

Интересно, что в отличие от иксабепилона (II), который является хорошим субстратом для удаляющего из клетки гликопротеинового насоса (PGP), было обнаружено, что ряд аналогов устойчивы к действию лекарственных эффлюкс-помп. В частности, соединения **49**, **50**, **51**, **53**, **54**, **55-59**, **61**, **62** и **63** показали очень близкие значения  $IC_{50}$  в присутствии и в отсутствие элакридара, ингибитора PGP, соответственно.

Далее новые аналоги ЕроВ были протестированы против SKBR3, SKOV3 и HeLa клеточных линий (Таблица 1.5). В таблице 1.4 обобщены результаты этих анализов. Было показано, что наиболее эффективными из этих соединений в отношении указанных линий раковых клеток были аналоги **49**, **51**, **52**, **54**, **56**, **59**, **62** и **63** (Рисунок 1.5), все из которых содержали фтор в структурах.

Таблица 1.4 – Данные о цитотоксичности аналогов эпотилона В в отношении линий раковых клеток MES SA, MES SA DX и HEK 293T

Соединение	Линии раковых клеток (нц)		
	MES SA*	MES SA DX**	HEK 293T***
ЕроВ	1.49	3.63	0.33
Ixabepilone	7.72	278.4	2.72
49	0.33	0.55	0.02
50	0.36	0.91	0.05
<b>51</b>	<b>0.01</b>	<b>0.03</b>	<b>0.001</b>
52	0.03	0.61	0.05
53	0.99	2.30	0.35
54	0.48	0.51	0.05
55	0.35	0.63	0.05
56	0.43	0.46	0.05
57	0.44	0.66	0.06
58	0.52	0.44	0.04
59	0.28	0.65	0.05

## Продолжение таблицы 1.4

Соединение	Линии раковых клеток (нц)		
	MES SA*	MES SA DX**	НЕК 293Т***
60	0.92	20.62	0.52
61	0.78	3.01	0.30
<b>62</b>	<b>0.10</b>	<b>0.19</b>	<b>0.02</b>
63	0.33	0.28	0.03

IC<sub>50</sub>–50% ингибирующая концентрация соединения против роста клеток. \*MES SA – линия клеток саркомы матки человека, \*\*MES SA DX – клеточная линия с выраженной множественной лекарственной устойчивостью, \*\*\*НЕК 293Т – клеточная линия эмбрионального рака почки человека.

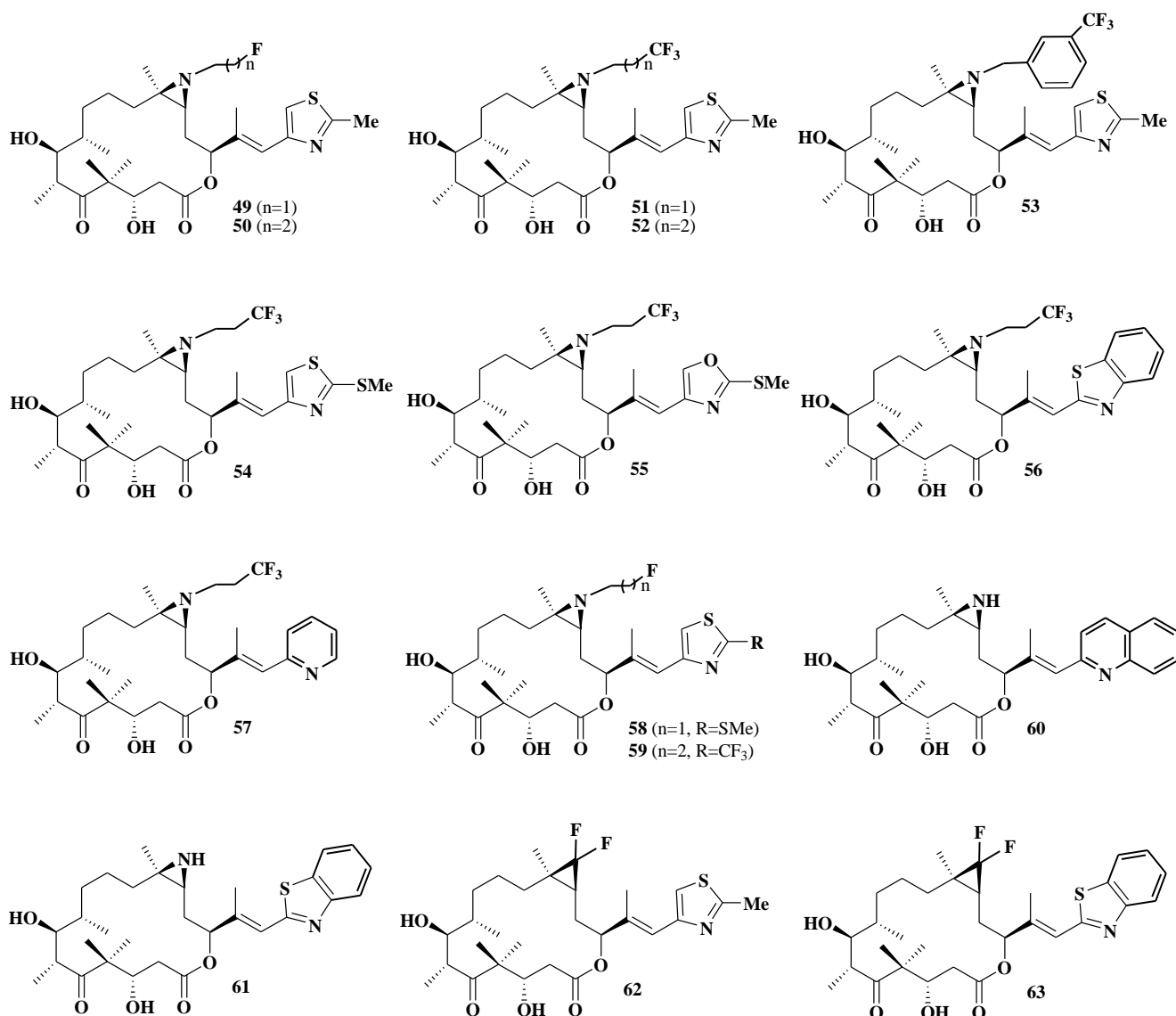


Рисунок 1.5 – Дифторциклопропановые и другие фтор аналоги эпотилонов 49-63

Таблица 1.5 – Данные о цитотоксичности аналогов эпотилона В в отношении линий раковых клеток SKBR3, SKOV3 и HeLa

Соединение	Линии раковых клеток (nM)		
	SKBR3*	SKOV3**	HeLa***
ЕроВ	2.32	1.27	1.87
Ixabepilone	9.29	8.41	9.75
49	0.60	0.10	0.61
50	0.94	0.17	0.78
<b>51</b>	<b>0.02</b>	<b>0.01</b>	<b>0.02</b>
52	0.59	0.18	0.40
54	0.85	0.16	0.52
55	1.03	0.12	0.86
56	0.72	0.08	0.43
57	1.35	0.30	0.80
58	1.57	0.26	1.26
59	0.49	0.13	0.28
60	2.01	2.02	2.46
<b>62</b>	<b>0.19</b>	<b>0.04</b>	<b>0.10</b>
63	0.53	0.14	0.54

IC<sup>50</sup> – 50% ингибирующая концентрация соединения против роста клеток. \*SKBR3 – клеточная линия рака молочной железы человека; \*\*SKOV3 – линия клеток рака яичников человека; \*\*\*HeLa – клеточная линия карциномы шейки матки человека.

Таким образом, обширный круг аналогов Еро в исследованиях, направленных на улучшение фармакологических свойств по сравнению с природными эпотилонами и их ранее известными вариациями, были синтезированы и испытаны на различных клеточных линиях [72-73]. Были получены новые соединения, из которых некоторые оказались более эффективными и химически более стабильными. Эти исследования выявили сильнодействующие противоопухолевые агенты в качестве потенциальных кандидатов как «полезные нагрузки» (payload) для конъюгатов антитело-лекарство или кандидатов в лекарства отдельно и/или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

### 1.2.3 Циклопропильные и диеновые аналоги эпотилона

Нельзя не отметить хотя и редкие, но достаточно высокие результаты по цитотоксичности в аналогах Еро, достигнутые даже при сильных структурных

изменениях родоначального ЕроВ. Так, гипермодифицированные циклопропильные аналоги ЕроВ **64** и **65**, описанные в статье Altmann (Рисунок 1.6) [74], активно индуцировали полимеризацию тубулина, ингибировали рост и развитие человеческих линий рака *in vitro* в субнаномолярных концентрациях. Ингибирование роста раковых клеток достигается стабилизацией и подавлением динамики микротрубочек в клетке.

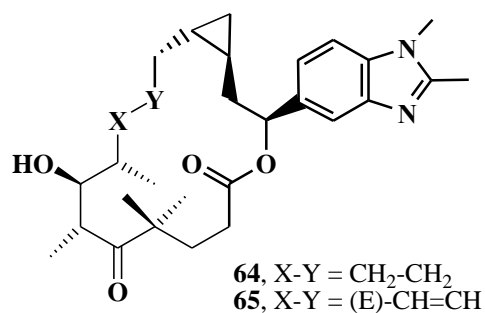


Рисунок 1.6 – Структуры **64** и **65**

Синтез аналогов **64** и **65** поясняет схема 1.4, данные по цитотоксичности приведены в таблице 1.6.

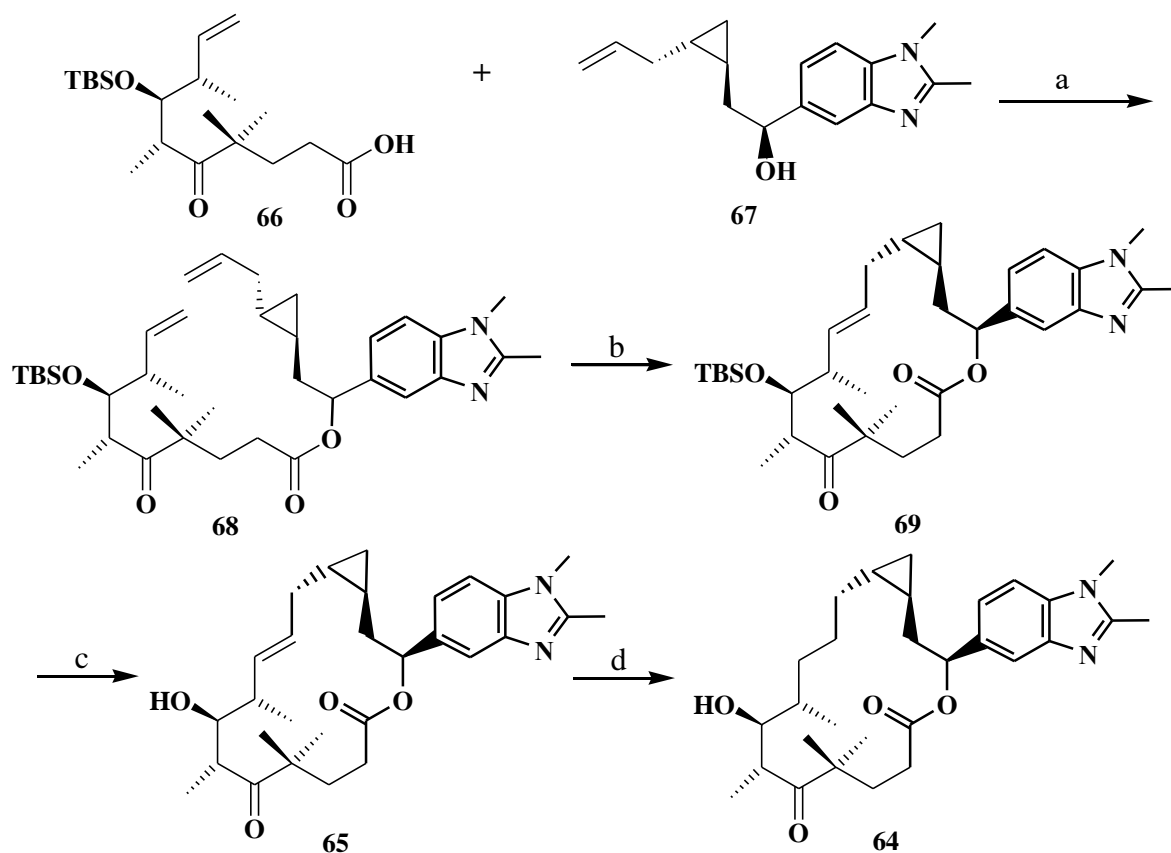
Таблица 1.6 – Данные о цитотоксичности аналогов **64** и **65** отношении линий раковых клеток MCF-7, KB-31 и KB-8511

Соединение	EC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [nM]		
		MCF-7*	KB-31**	KB-8511***
ЕроА	4.3±0.5	1.9±0.6	2.15±0.07	1.91
64	3.2±0.2	1.2±0.2	0.43±0.08	0.082±0.03
65	2.9±0.3	0.7±0.3	0.25±0.05	0.024±0.004

EC<sub>50</sub> [μM] – концентрация, необходимая для индуцирования 50% максимальной полимеризации тубулина, достижимой с соответствующим соединением (10 мкМ тубулина мозга свиньи). IC<sub>50</sub> [nM] – значения IC<sub>50</sub> для ингибирования роста раковых клеток человека. \*MCF-7: молочная железа. \*\*KB-31, KB-8511: шейка матки. \*\*\*KB-8511 представляет собой мультирезистентную сублинию родительской линии KB-31 со сверхэкспрессией Р-гликопротеина 170 (P-gp170) [25].

Здесь основные реакционные партнеры хиральные кислота **66** и спирт **67**. На стадии конденсации этерификацией кислоты **66** со спиртом **67** по Мицунобу с высоким выходом получили диен **68**, который затем вводили в реакцию RCM-циклозамыкания в присутствии катализатора Граббса второго поколения в кипящем толуоле [75]. Деблокирование **69** с помощью TFA приводило аналогу

эпотилона **65**. В конце гидрированием **65** над катализатором Крэбтри синтезировали целевое соединение **64** (Схема 1.4).



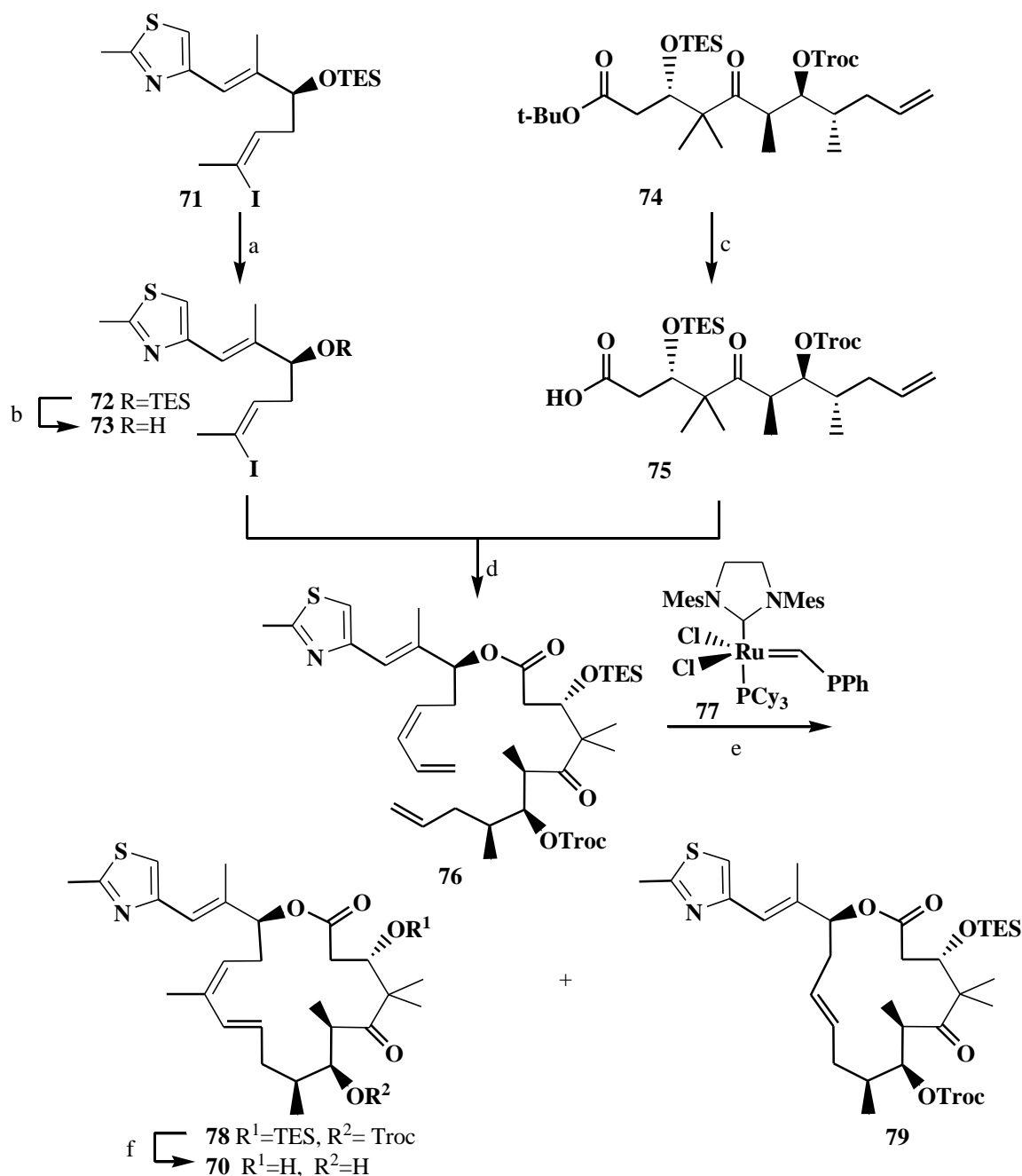
**Реагенты и условия:** (a) EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 87%; (b) Grubbs 2 (10 mol. %, толуол, 110 °C, 94%); (c) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (4/1), 80%; (d) [Ir(cod)(PCy<sub>3</sub>)(py)]PF<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 °C до rt, 62%.

Схема 1.4

Публикация Данишевского [77] посвящена синтезу природного 10, 12-диенового эпотилона Ерр 490 **70**. Здесь была запланирована апробация технологии метатезисного циклозамыкания для получения данного диенового макроцикла. Подход поясняет схема 1.5.

В синтезе ключевого предшественника **76** реализован конвергентный подход, исходящий из блоков **71** и **74**. Этерификацией алилового спирта **73** с кислотой **75**, получали ациклический предшественник **76**. Соединение **76** вводили в реакцию RCM-циклозамыкания катализатором Граббса 2 поколения в хлористом метиле с образованием смеси двух соединений в соотношении 3:1 с общим выходом 50%. Основным компонентом смеси продуктов был идентифицирован *транс*-замещенный диеновый продукт **78** вместе с 14-членным

макролидом **79** в качестве минорного продукта, по-видимому, возникающего в реакции метатезиса с участием внутреннего 12,13-олефина. Снятием Трос и силильной защитной групп получили синтетический эпотилон 490 **70**. Образование *E*-10,11-двойной связи было высокостереоселективным и помогло подтвердить показанную стереохимию эпотилона 490 (Схема 1.5).



**Реагенты и условия:** (a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>=CHSnBu<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, DMF, 50 °C, 96%; (b) TBAF, THF, 0 °C 92%; (c) TESOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 °C до rt, 92%; (d) EDCI, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 °C до rt, 76%; (e) **77** (10 мол.%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.002 M), 35 °C, 50% (**78:79** 3:1); (f) Zn, THF, AcOH, 86%; Hf×Py, THF, 0 °C, 90%.

Схема 1.5 – Синтез эпотилона 490 **70**

Сравнительно с таксолом и винбластином данные *in vitro* цитотоксичности **70** приведены в таблице 1.7.

Таблица 1.7 – Данные о цитотоксичности **70** *in vitro* (IC<sub>50</sub>) с линиями опухолевых клеток и связыванием микротрубочек

Соединения	CCRF-CEM (μM)*	CCRF-CEM/VBL100 μm	CCRF-CEF/VM1 μm	CCRF-CEM/Taxol μm	% связывание тубулина**
10,11-дезоксипотилон В	0.011	0.015	0.016	0.007	100
<b>70</b>	0.025	0.091	0.035	0.032	89
Taxol	0.0021	0.827	0.003	0.081	Не определено
Vinblastine	0.0008	0.122	0.0014	0.018	Не определено

\*CCRF-CEM представляет собой линию клеток острого лимфобластного лейкоза Т-клеток человека. Все клеточные линии CCRF-CEM/VBL100, CCRF-CEM/VM1 и CCRF-CEM/Taxol экспрессируют сверхэкспрессию Р-гликопротеина и демонстрируют фенотип множественной лекарственной устойчивости к онколитикам, ассоциированным с MDR [78]. \*\*Образование микротрубочек в присутствии соединений. Микротрубочки, образованные в присутствии 10,11-дезоксипотилона В, устанавливаются как 100%.

### 1.3 Таргетная химия эпотилонов

Одним из современных направлений в исследованиях рака является область конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC) [79]. Эта парадигма таргетной терапии рака была введена в клиническую практику на заре 21 века. Однако его появление насчитывает более века. Именно Пауль Эрлих представил концепцию «волшебной пули» [80], идею, которая оставалась бездействующей, но вдохновляющей, ожидая достижений в биологии и химии. Конъюгат антитело-лекарство состоит из трех основных компонентов: антитело (payload), служащее системой доставки, полезный цитотоксический агент, роль которого заключается в атаке и разрушении раковой клетки, и линкер, который соединяет полезный груз с его носителем, а затем высвобождает его внутри раковой клетки путем разрыва. В общих чертах, конъюгат антитело-лекарство можно сравнить с «ракетой с лазерным наведением», целью которой является нацеливание и уничтожение

позиции противника с высокой точностью и без побочного ущерба. Для разработки таких целевых методов лечения потребовались передовые научные и технологические достижения, и, безусловно, необходимы улучшения, чтобы сделать их более эффективными и безопасными. Первым одобренным для клинического применения конъюгатом антитело-лекарственное средство стал Милотарг. Милотарг, несущий N-ацетилкаличеамицин  $\gamma_1^I$  в качестве полезной нагрузки и представленный в 2000 году компанией Lederle Laboratories, позже был передан Wyeth, а затем в Pfizer. Он был отозван в 2010 году для того, чтобы повторно одобрить FDA под тем же названием, но с новым административным режимом, с использованием той же полезной нагрузки (N-ацетилкаличеамицин  $\gamma_1^I$ ), но другим антителом. Vesponsa был одобрен FDA (2017, Pfizer) и является новейшим конъюгатом антитело-лекарство.

### 1.3.1 Конъюгаты высокотоксичных цитостатиков с антителами

Ендииновый противоопухолевый антибиотик каличеамицин индуцирует разрыв двухцепочечной ДНК и обладает высокой клеточной токсичностью. Конъюгация каличеамицина с гуманизированным моноклональным антителом против CD33, белка адгезии, который экспрессируется на клеточной поверхности лейкобластов, позволяет его целенаправленную доставку к острой миелоидной лимфоме (ОМЛ) несолидной опухоли [81].

N-Ас- $\gamma$  был связан через гидразон с остатками лизина на гуманизированном моноклональном антителе против опухолевого антигена CD33 и подвергался гидролитическому расщеплению гидразона при эндоцитозе (Схема 1.6).

Ранее сообщалось о конъюгации каличеамицина с антителом [82], и здесь авторы исследовали различные линкеры для получения более сильного и селективного агента.



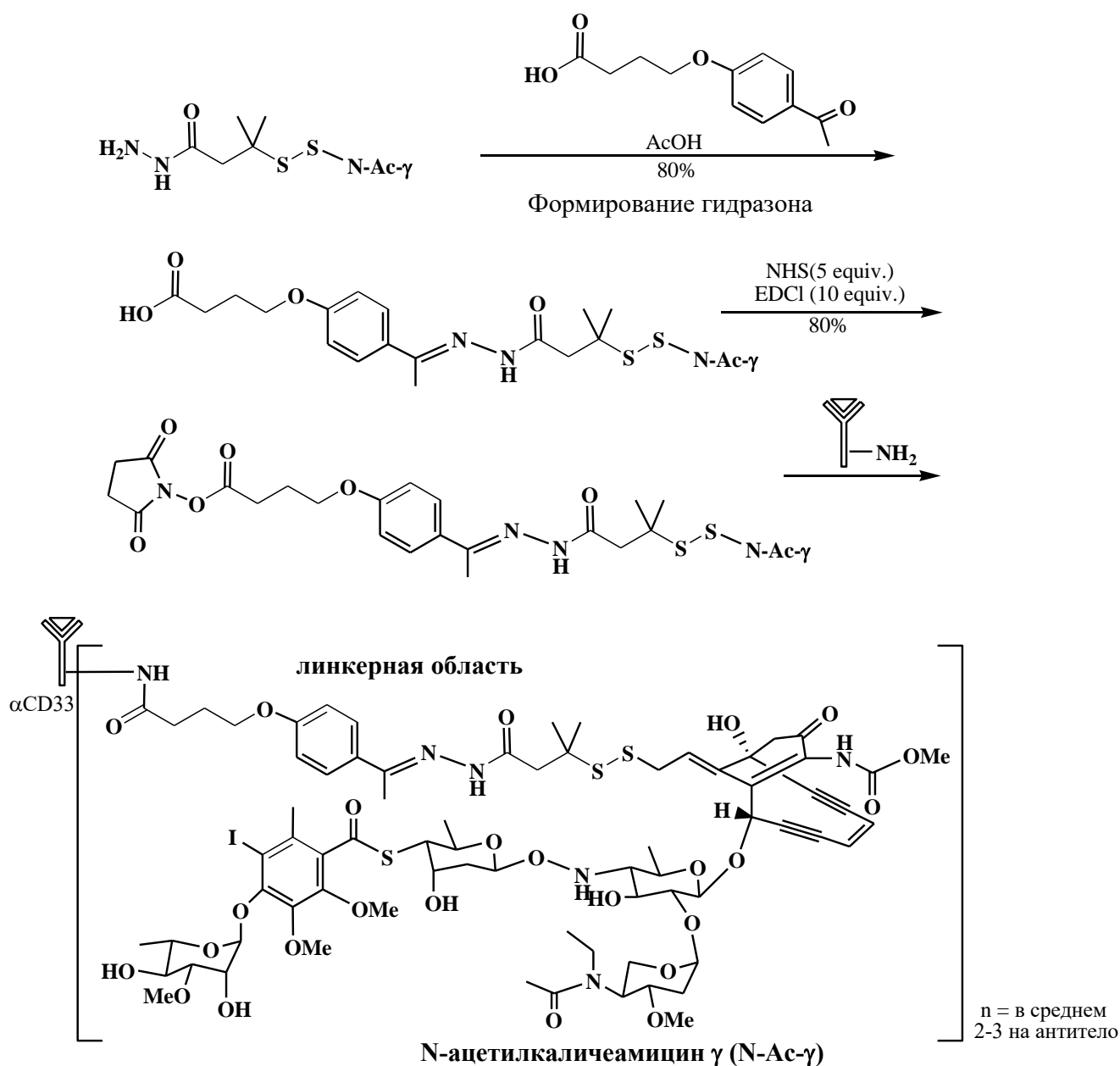
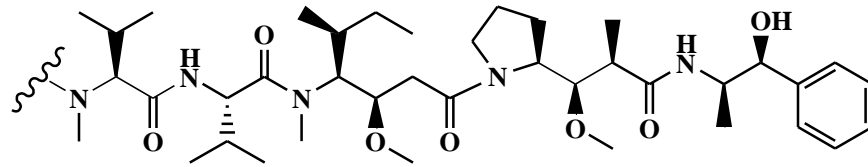
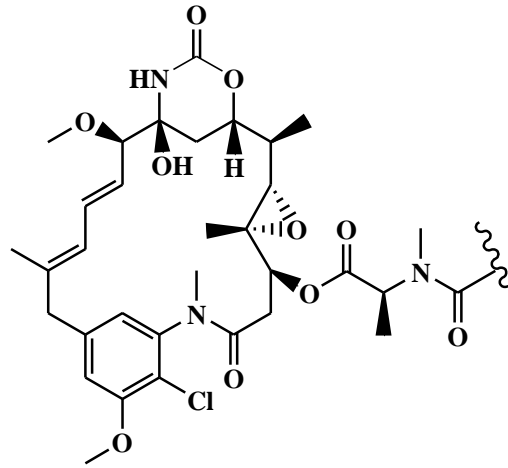


Схема 1.6

В качестве полезной нагрузки ауристин был представлен Seattle Genetics для клинического использования в 2011 году, а Kadcyra (Рисунок 1.7), оснащенный полезной нагрузкой maytansinoid, был продан Genentech-Roche в 2013 году. Впечатляет, что в настоящее время почти 100 конъюгатов антитело-лекарство проходят клинические испытания для лечения различных онкологических заболеваний, что отражает интенсивность исследований в этой области [83].



Auristatin



Maytansinoid

Рисунок 1.7 – Auristatin и Maytansinoid

С целью повышения цитотоксичности и, следовательно, поиска подходящих в качестве полезной нагрузки конъюгата антитело-лекарство, были получены азиридиновые аналоги эпотилона В и родственных аналогов с помощью одностадийного метода Ess-Kürti-Falck из соответствующего эпотилона D. Успешная реализация этой стратегии позволила получить десятки аналогов эпотилона В и его вариаций. Благодаря азиридинованию эпотилонов, смогли улучшить эффективность эпотилонов до низких пикомолярных значений  $IC_{50}$ , что сделало ряд из них привлекательными в качестве потенциальных кандидатов на полезную нагрузку конъюгата антитело-лекарственное средство (например, **26** и **31**, Рисунок 1.8, Таблица 1.8) [61].

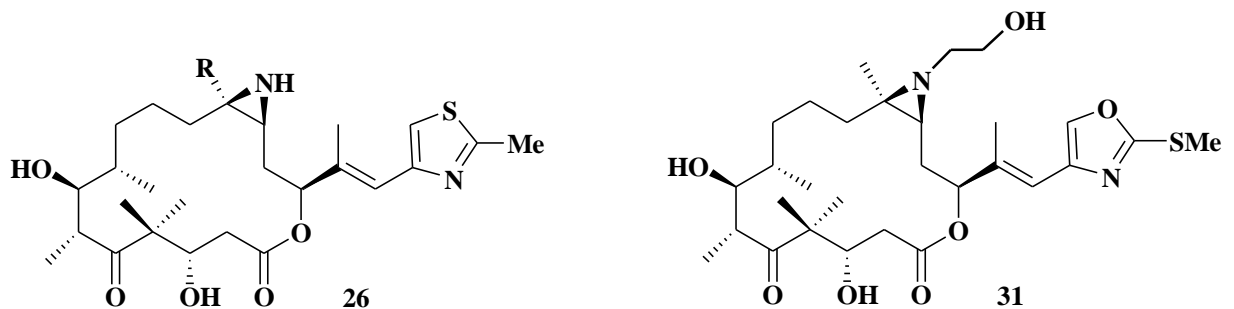


Рисунок 1.8 – Разработанные азиридины аналоги эпотилона В

Таблица 1.8 – Данные цитотоксичности **26** и **31**

IC <sub>50</sub> /nM	ЕрoB	<b>26</b>	<b>31</b>
MES SA*	0.28	0.04	0.02
MES SA DX**	1.16	0.51	1.11
HEK 293T***	0.26	0.02	0.05

IC<sub>50</sub> – 50% ингибирующая концентрация соединения против роста клеток. \*MES SA – линия клеток саркомы матки человека, \*\*MES SA DX – клеточная линия с выраженной множественной лекарственной устойчивостью, \*\*\*HEK 293T – клеточная линия эмбрионального рака почки человека.

### 1.3.2 Конъюгаты с фолиевой кислотой

Рецептор фолиевой кислоты (FR) является потенциально полезной биологической мишенью для лечения многих видов рака человека. Этот мембранный белок связывает внеклеточные фолаты с очень высокой аффинностью и с помощью эндоцитарного процесса доставляет их внутрь клетки для биологического потребления. Сейчас есть много примеров того, как эту физиологическую систему можно использовать для адресной доставки биологически активных молекул к раковой клетке. На самом деле, существуют убедительные доклинические, а также новые клинические данные, показывающие, как FR-положительные опухоли могут быть анатомически идентифицированы с использованием конъюгатов фолиевой кислоты с рентгенодиагностическими визуализирующими агентами и эффективно лечиться с помощью сопутствующей химиотерапии, нацеленной на фолиевую кислоту.

В статье Altmann [84] новый упрощенный аналог эпотилона **80**, не содержащий эпоксидов, включающий N-(2-гидроксиэтил)бензимидазола в боковую цепь, которая с высокой аффинностью связывается с микротрубочками и ингибирует рост раковых клеток *in vitro* с нМ эффективностью. Основываясь на этом каркасе, затем были получены дисульфидные конъюгаты с предполагаемым EGFR-связывающим (EGFR, рецептором эпидермального фактора роста) пептидом GE11 (Схема 1.8).

Синтез как аналога эпотилона **80**, так и GE11-конъюгата **81** происходило через защищенный макролактон **89** (Схема 1.8), который был получен из промежуточного олефина **82**. Кросс-метатезис **82** (83%) с *цис*-бутен-1,4-дионом

давал аллиловый спирт **83** в виде неразделимой смеси изомеров *Z/E* (3:1), которую подвергали циклопропанированию Шаретта [85]. Окислением **84** периодианом Десс-Мартина получали **85** в виде смеси трех обнаруживаемых изомеров в соотношении 1:0.14:0.03. Альдегид **85** был получен с общим выходом 58% в расчете на исходный олефин **82**.

Преобразование альдегида **85** в макроциклическую структуру эпотилона на первой стадии включало стадии олефинирования по Джулия-Кочински с сульфеном **86** (Схема 1.7). Реакцию лучше всего проводить в условиях Барбье в присутствии двух эквивалентов LiHMDS, что дает желаемый олефин с выходом 72% в виде изомерной смеси (2:1). Низкая селективность реакции олефинирования не имеет значения, так как двойная связь восстанавливается на следующей стадии с помощью диимида с получением полностью защищенного секоэфира **87** с количественным выходом. Либо 2,4,6-триизопропилненсульфонилгидразид [86], либо *o*-нитробензолсульфонилгидразид [87] (NBSH, как более дешевая альтернатива) можно использовать в качестве источника диимида.

Конъюгат сохранял значительную аффинность связывания микротрубочек, несмотря на размер пептида, присоединенного к боковой цепи бензимидазола. Антипролиферативная активность конъюгата была значительно ниже для исходного каркаса и, что удивительно, не зависела от статуса экспрессии EGFR в клетках. Полученные данные показывают, что конъюгация на основе дисульфида с пептидом GE11 не является жизнеспособным подходом для эффективного нацеливания на опухоль сильнодействующих эпотилонов и, вероятно, не для других цитотоксических веществ (Таблица 1.9).

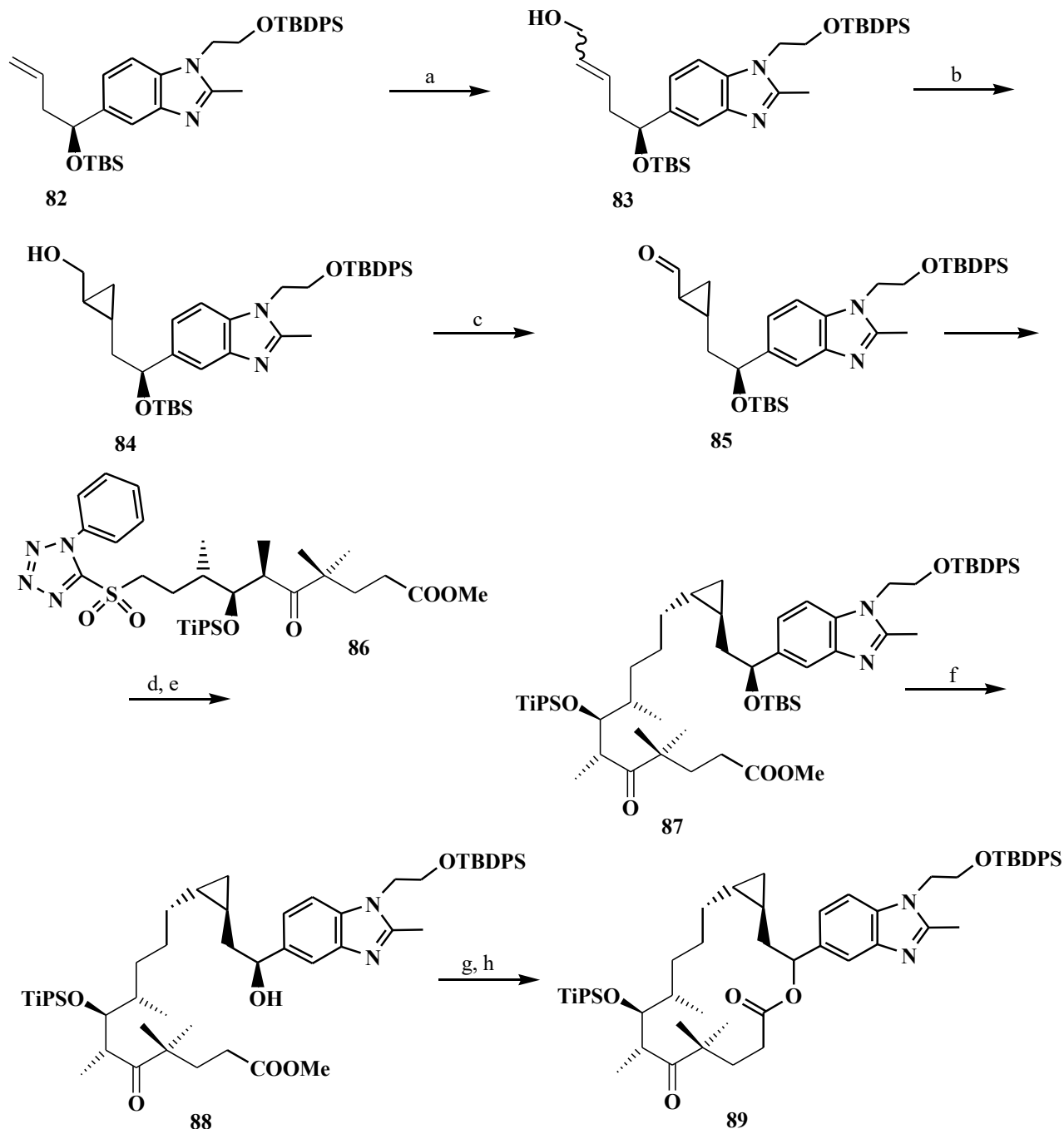
Таблица 1.9 – Антипролиферативная активность аналогов эпотилона **80** и **93** и конъюгата эпотилон-GE11 **81** в отношении линий раковых клеток человека (IC<sub>50</sub> [нМ])

Соединение	A431*	SW480**	HEK293***
80	3.32±0.60	17.56±3.50	0.87±0.13
93	8.87±0.81	8.91±1.26	2.08±0.53

## Продолжение таблицы 1.9

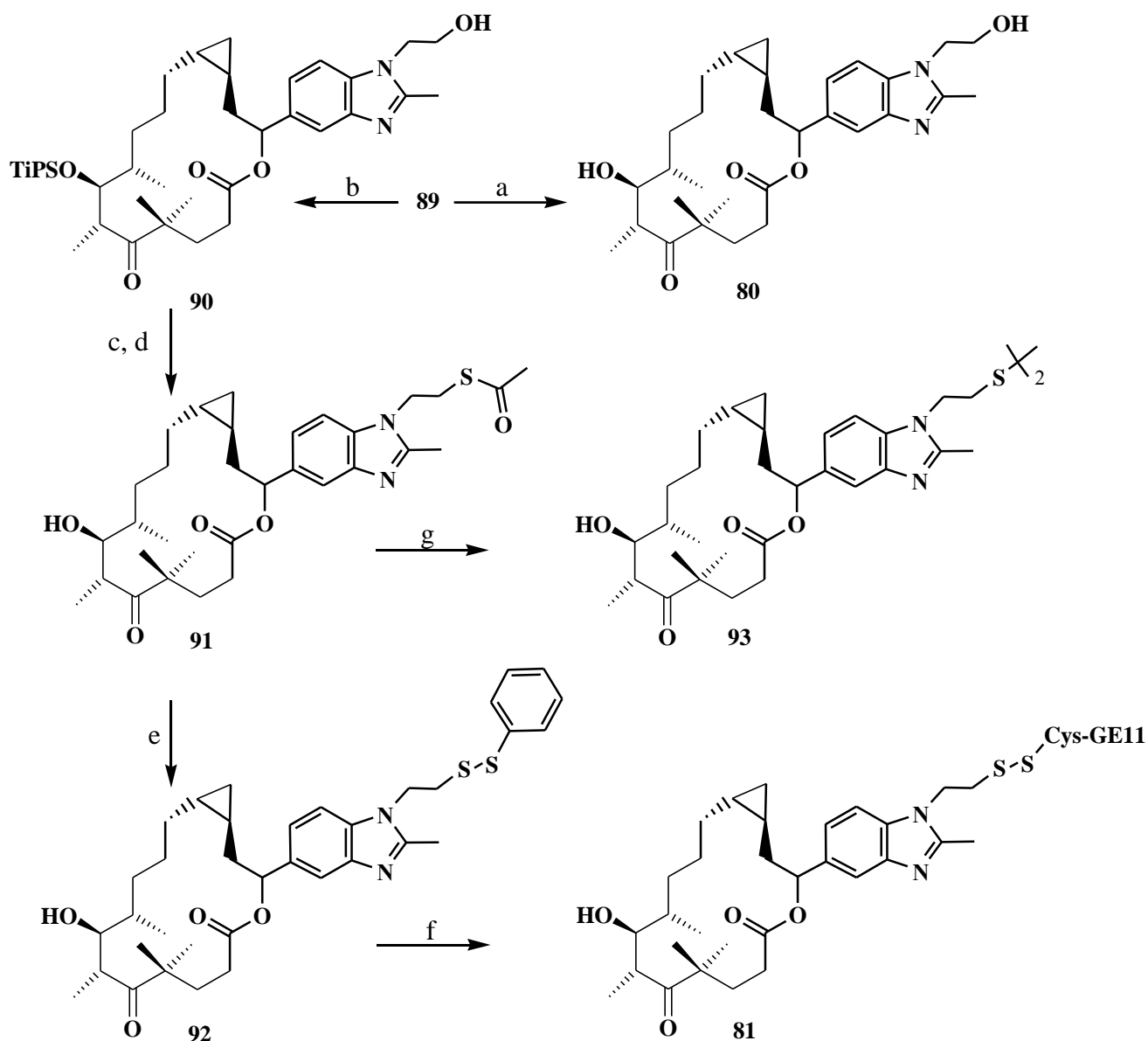
Соединение	A431*	SW480**	HEK293***
81	74.74±6.65	180.8±25.9	31.09±6.21

\*A431: клетки эпидермоидного плоскоклеточного рака; \*\*SW480: клетки колоректальной аденокарциномы; \*\*\*HEK293: клетки эмбриональной почки.



**Реагенты и условия:** (a) *цис*-бут-2-ен-1,4-диол, Hoveyda-Grubbs 2 (20 мол. %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 22 ч., 80%, *E/Z* 3:1. (b) i. Et<sub>2</sub>Zn, CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10 °C, 15 мин.; ii. **83**, (4*S*, 5*S*)-2-бутил-*N, N, N', N'*-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-4,5-дикарбоксидимид, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C до rt, 78%. (c) DMP, rt, 5 ч., 92%. (d) LiHMDS, THF, -78 °C до rt, 2 ч., 72%. (e) NBSH, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 16 ч., 98%. (f) CSA, DCM/MeOH 1:1, rt, 16 ч. (g) LiOH, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O 4:1, rt, 2.5 ч., 98%. (h) 2,4,6-трихлорбензоил хлорид, DMAP, TEA, толуол, rt, 2 ч., 51%.

Схема 1.7



GE11= -Tyr-His-Trp-Tyr-Gly-Tyr-Thr-Pro-Gln-Asn-Val-Ile-NH<sub>2</sub>

**Реагенты и условия:** (a) HF×Py, MeCN, rt, 16 ч., 33%. (b) TASF, DMP, 0 °C, 2 ч. (c) PPh<sub>3</sub>, DEAD, AcSH, Et<sub>2</sub>O, 0 °C до rt, 3.5 ч. (d) HF×Py, пиридин, MeCN, rt, 53 ч., 87% за две стадии. (e) 2,2'-дипиридилдисульфид, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 30 мин., 79%. (f) CysGE11, MeOH, rt, 2 ч., 15%. (g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 20 мин., 24%.

Схема 1.8

### 1.3.3 Конъюгат эпотилон-фолиевая кислота (BMS-753493)

Рецептор фолиевой кислоты (FR) представляет собой рецептор клеточной поверхности, который сильно экспрессируется в опухолевых тканях эпителиального происхождения и минимально экспрессируется в нормальных тканях [88]. FR прочно связывает фолиевую кислоту и ее конъюгаты (константа диссоциации  $K_d < 10^{-9}$  М). Рецепторный эндоцитоз, диссоциация и высвобождение конъюгата внутри клетки были продемонстрированы в доклинических моделях *in*

*vitro* и *in vivo*.

Исследования с цитотоксическими конъюгатами фолиевой кислоты на клеточных линиях и моделях опухолей согласуются с селективным нацеливанием на клетки, которые сверхэкспрессируют FR [89, 90]. Эта дифференциальная селективность предполагает возможность увеличения терапевтического индекса и снижения токсичности. BMS-753493 **94** [91], конъюгат эпотиллона с фолиевой кислотой, демонстрирует доклиническую эффективность, согласующуюся с селективной доставкой цитотоксического эпотиллона в ткани, которые сверхэкспрессируют FR, и является кандидатом в качестве исследуемого нового лекарственного средства (IND) для лечения рака [92]. Эпотиллоны являются цитотоксическими препаратами с доказанной клинической эффективностью.

Описан синтез конъюгата эпотиллона с фолиевой кислотой BMS-753493 **94**, новый экспериментальный препарат для лечения рака (Схема 1.9). Для синтеза использовали коммерчески доступный пептид **95** и эпотиллон **96**. Эпотиллон **96** синтезировали из природного ЕроА в 10 стадий с общим выходом 12% [93].

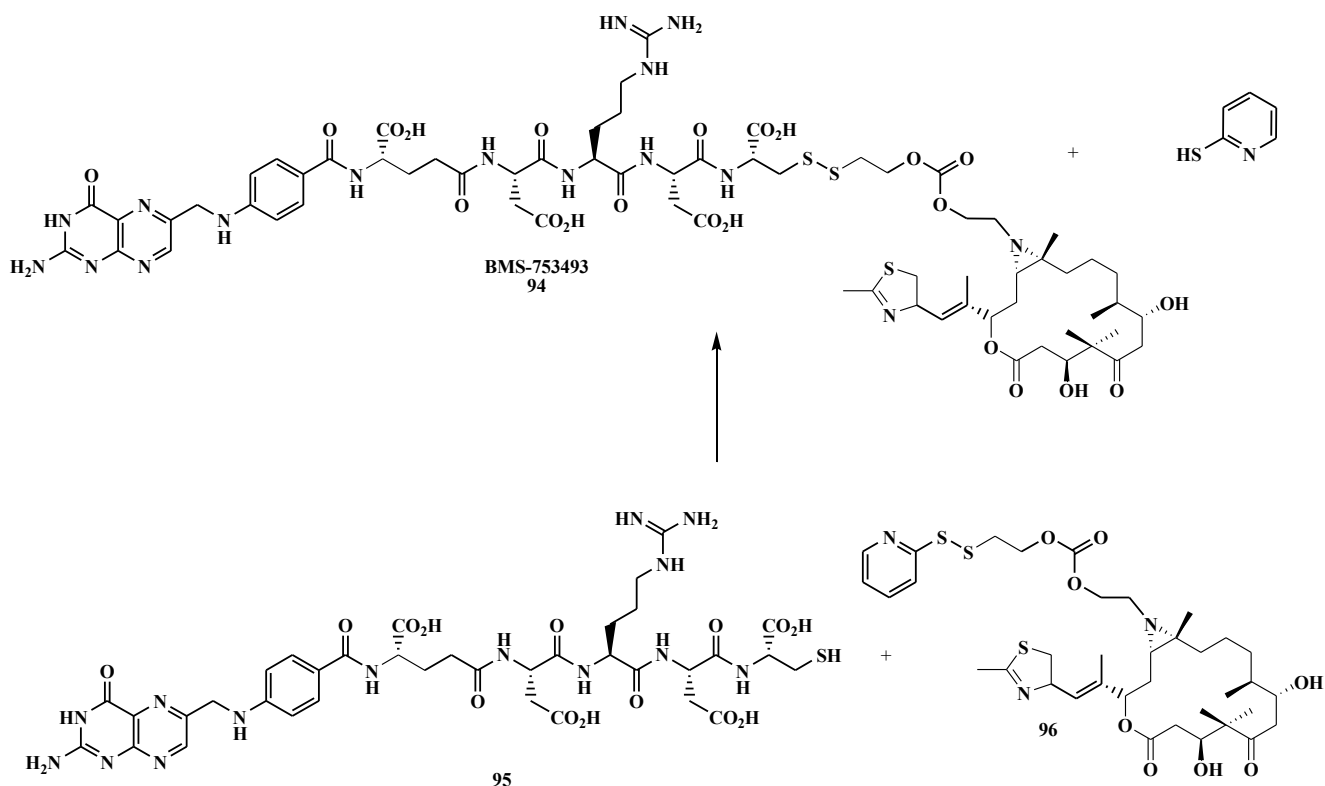


Схема 1.9 – BMS-753493 **94**, конъюгат эпотиллон-фолиевая кислота

### 1.3.4 Направленный ингибитор IDO для иммунотерапии рака

Иммунотерапия рака произвела революцию в области онкологии. Однако только часть пациентов позитивно реагируют из-за присутствия других иммуносупрессивных молекул в микроокружении опухоли. Таким образом, усиление противоопухолевого ответа за счет ингибирования второго иммуносупрессивного пути может повысить эффективность блокады контрольных точек. Ингибиторы IDO являются потенциальными партнерами в комбинации с несколькими лекарствами-кандидатами, находящимися на стадии клинических исследований. Авторы разработали модульную таргетную версию известного ингибитора IDO NLG919 **97**, проявляющую pH-зависимую и катализируемую эстеразой реакцию высвобождения лекарства [94]. Nie, Li и коллеги показали, что их конструкция усиливает противоопухолевый ответ на блокаду PD-L1.

NLG-RGD **100** синтезируется реакцией этерификации между NLG919 **97** и янтарным ангидридом **98** с последующим связыванием пептида с датчиком pH и целевым компонентом (Схема 1.10). Мотив RGD может достигать нацеливания на опухоль путем связывания с  $\alpha_v\beta_3$  рецептора интегрина с последующей интернализацией, а два протонируемых остатка гистидина действуют как датчик pH.  $\pi$ -стэкинг и гидрофобные взаимодействия облегчают самосборку NLG-RDG **100** в мицеллы, предотвращая утечку полезной нагрузки. При воздействии более низкого pH на лизосомы или эстеразы внутри клетки-мишени, NLG919 **97** высвобождается путем отщепления сложного эфира от NLG-RGD **100**, что приводит к ингибированию иммуносупрессивного пути IDO [94].



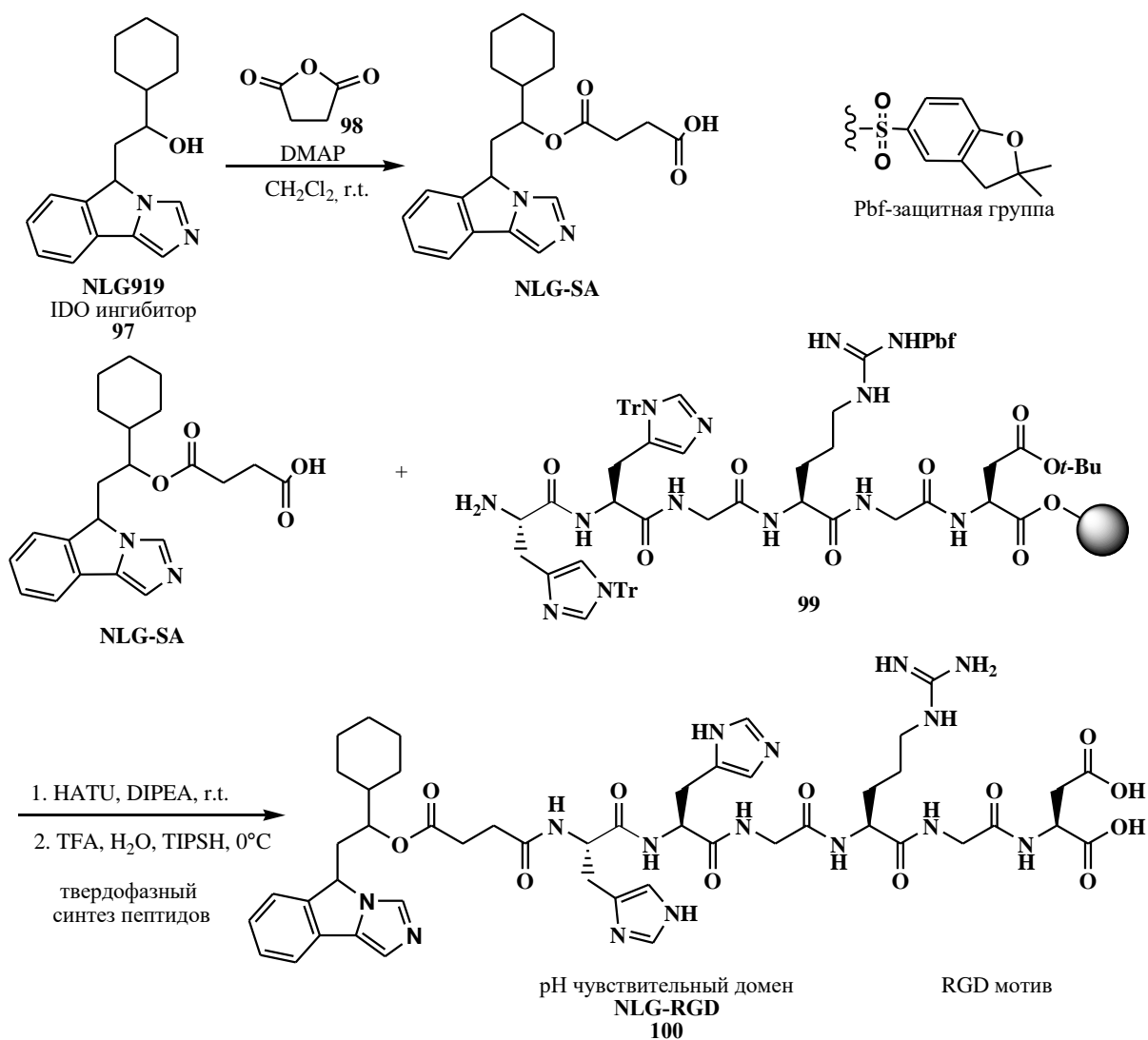


Схема 1.10

### 1.3.5 Фолат-Тубулизин конъюгаты в антираковой терапии

Семейство вторичных метаболитов тубулизина первоначально были выделены из миксобактерий *Archangium geophyra* и *Angiosoccus disciformis*. Было синтезировано и протестировано множество аналогов тубулизина [95-99] на их активность в отношении различных видов рака [100-102]. Эти соединения являются мощными агентами, дестабилизирующими микротрубочки, со значениями  $\text{IC}_{50}$  в пикомолярном диапазоне против многих линий раковых клеток [103, 104], в том числе обладающих множественной лекарственной устойчивости.

ЕС1456 представляет собой конъюгат фолиевой кислоты с тубулизином, сконструированный с использованием полностью D-энантиомерной конфигурации спейсера/линкера (Схема 1.11) [105]. При тестировании против

клеток, положительных по рецептору фолиевой кислоты (FR), EC1456 продемонстрировал дозозависимую активность с примерно 1000-кратным уровнем специфичности. Лечение голых мышей с FR-положительными ксенотрансплантатами человека (размером до 800 мм<sup>3</sup>) нетоксичными дозами EC1456 привело к излечению 100% мышей. Комбинации низкой дозы EC1456 со стандартными средствами ухода, такими как платины, таксаны, топотекан и бевацизумаб, безопасно и значительно усиливали рост ингибирующего эффекта этих обычно используемых средств. При тестировании на моделях ксенотрансплантатов FR-положительных опухолей человека было обнаружено, что при подтвержденной устойчивости к алкалоиду фолиевой кислоты и барвинка (винтафолиду), цисплатину или паклитакселу EC1456 вызывает частичный или лечебный ответ. В совокупности эти исследования демонстрируют, что EC1456 обладает значительной антипролиферативной активностью в отношении FR-позитивных опухолей, включая модели, устойчивые к противораковым препаратам, что оправдывает испытание фазы 1 этого агента для лечения поздних стадий рака человека.

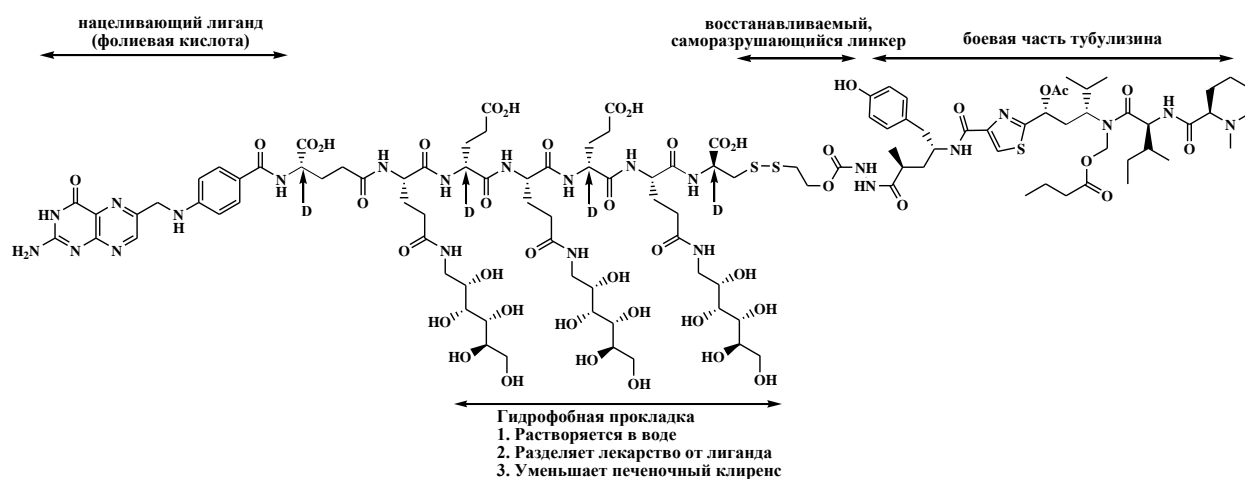


Схема 1.11 – Химическая структура и активность EC1456 *in vitro*. Модуль 1 представляет собой нацеливающий на опухоль лиганд, фолиевую кислоту. Модуль 2 представляет собой гидрофильную сахаропептидную прокладку. Модуль 3 представляет собой биорасщепляемую саморазрушающуюся линкерную систему на основе дисульфидов. Модуль 4 представляет собой активный агент, гидразид тубулизина В [105].

### 1.3.6 Линкерная стратегия синтеза конъюгатов эпотилонов

Для получения конъюгатов, самое основное требование к лекарственному средству состоит в том, что оно должно иметь функциональную группу (свободный спирт, тиол или амин), которую можно избирательно использовать в синтетически мягких и эффективных реакциях конъюгации. При стратегии бесследного или саморазрушающегося линкера это может быть единственным требованием, и ранее были получены два сильнодействующих полусинтетических аналогов эпотилона, снабженных подходящим реакционноспособным спиртом или амином (например, **102** [92] и **103** [106], Рисунок 1.9), которые успешно использовались в простой конъюгации исследовательской группой Bristol-Myers Squibb в ходе их усилий по разработке конъюгата эпотилона-фолиевая кислота [106, 107].

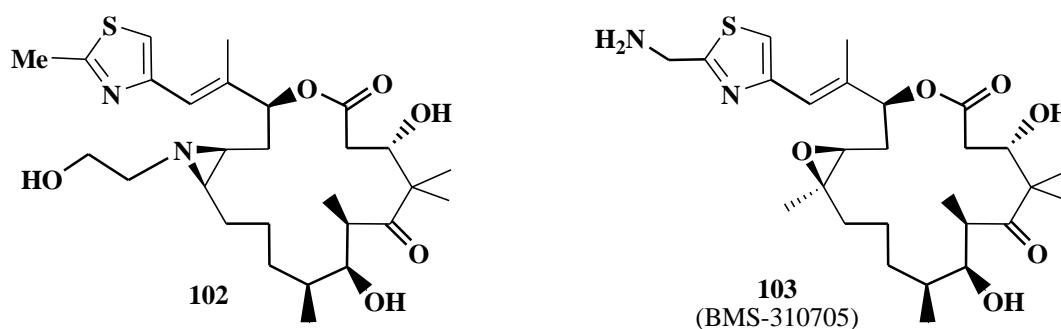


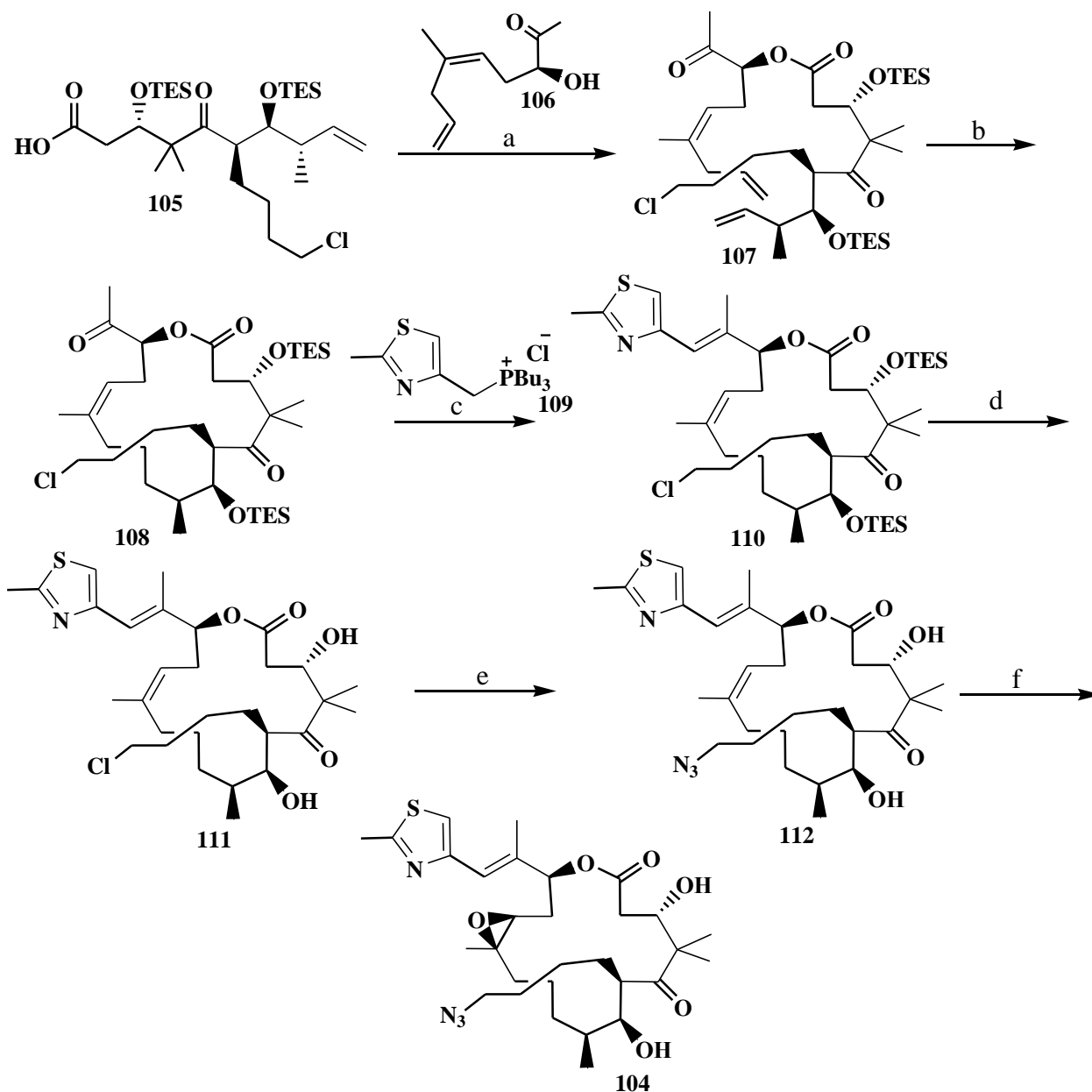
Рисунок 1.9 – Структуры **102** и **103**

В 2017 году группой Leighton были проведены исследования проверки линкерной стратегии для семейства эпотилонов [108].

Аналог эпотилона В, в котором метильная группа C<sup>6</sup> была заменена на 4-азидобутильную группу, показал, что амиды, полученные из азидогруппы, сохраняют активность исходного соединения. В результате была оценена способность эпотилонов служить в качестве лекарственного компонента конъюгатов антитело-лекарственное средство и других конъюгатов, избирательно воздействующих на опухолевые клетки.

Синтез целевого соединения **104**, проводили по известной методике впервые предложенной группой Danishefsky в ходе их разработки семейства

аналогов эпотилона флуделона [109]. Как показано на схеме 1.12, сочетание кислоты **105** и спирта **106** протекает гладко, после чего следует метатезисное циклозамыкание и реакция Виттига.



**Условия и реагенты:** (a) **106**, EDCl, DMAP, от 0 до 23 °C; (b) Grubbs 2 (20 мол.%), PhCH<sub>3</sub>, Δ; (c) **109**, KHMDS, THF, -78 до -20 °C; (d) HF×py, THF, от 0 до 23 °C; (e) 1. TrisNHNH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DCE, 50 °C; 2. NaN<sub>3</sub>, DMF, 60 °C; (f) DMDO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 до -50 °C.

Схема 1.12 – Синтез аналога C<sup>6</sup>-4-азидобутилэпотилона **В 104** по стратегии

Данишевского

После удаления триэтилсилильных (TES) защитных групп проводили селективное восстановление C<sup>9</sup>-C<sup>10</sup>-двойной связи и замещение хлорида азидом. Наконец, эпосидированием макроциклического алкена диметилдиоксираном по

методике Данишевского [110] привело к аналогу C<sup>6</sup>-4-азидобутилэпотилона В **104**. Азид **104** восстанавливали трифенилфосфином и полученный амин плавно ацилировали эфиром N-гидроксисукцинатом (Схема 1.13). Таким образом, были получены амиды **114** и **115**, оснащенные линкером, в качестве моделей аналогов эпотилона В.

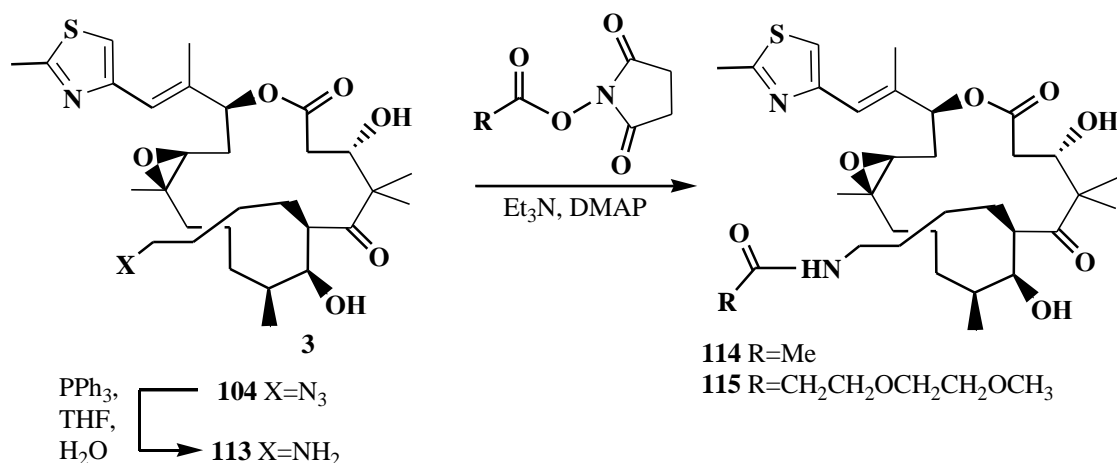


Схема 1.13 – Синтез C<sup>6</sup>-4-аминобутилэпотилона В и реакции конъюгации с получением модельных конструкций линкер-эпотилон В **114** и **115**

Амиды **114** и **115** были оценены в анализе ингибирования роста клеток *in vitro* в отношении клеточных линий РС3 (аденокарциномы простаты) и А549 (аденокарциномы легкого), и было обнаружено, что они приблизительно эквивалентны эпотилону В (Таблица 1.10).

Таблица 1.10 – Ингибирование роста клеток GI<sub>50</sub> для **114** и **115** [108]

Соединение	GI <sub>50</sub> (nM)	
	РС3*	А549**
ЕроВ	1.7	3.7
114	2	1
115	1.9	0.9

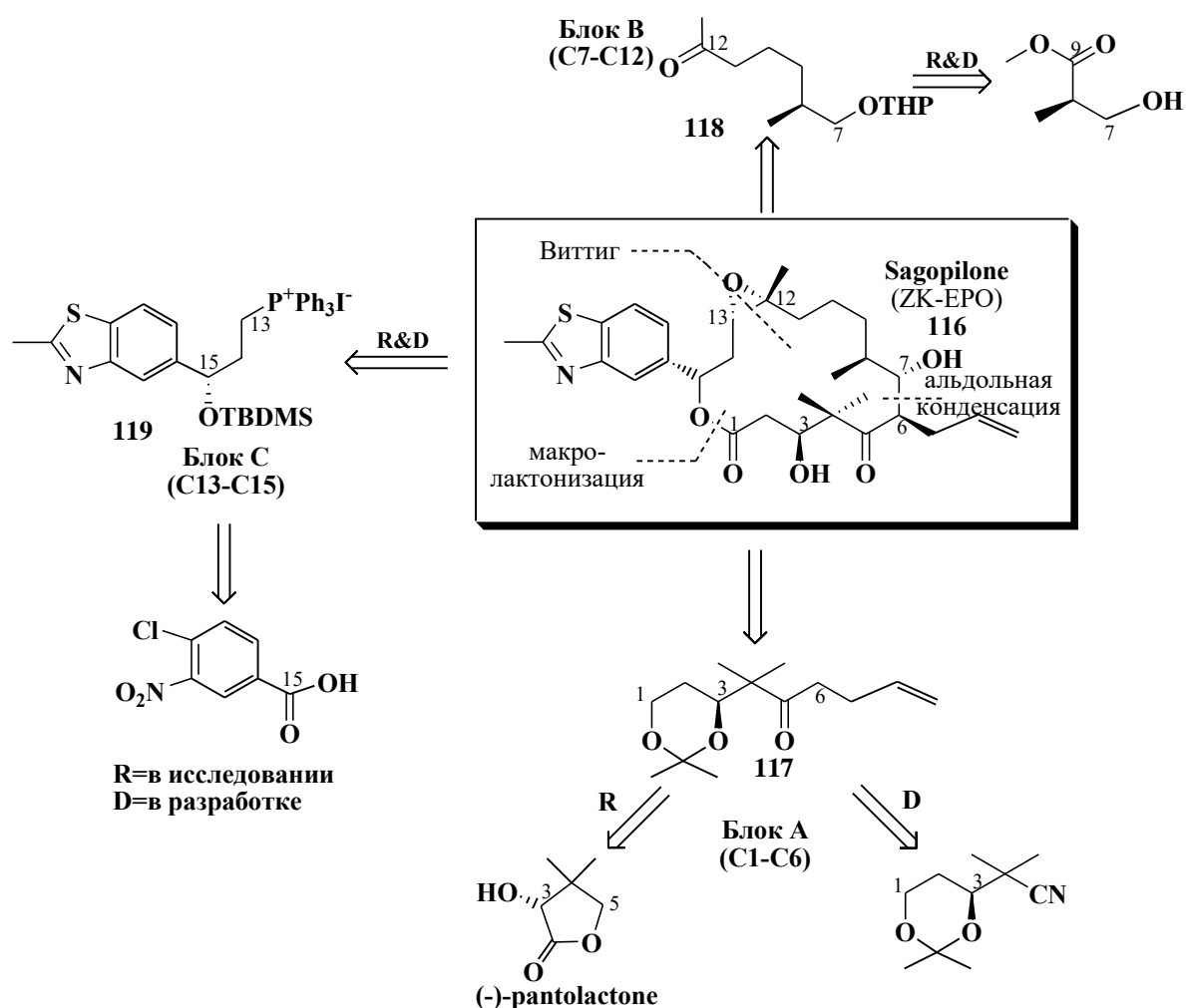
\*РС3-аденокарцинома простаты; \*\*А549- аденокарцинома легкого.

#### 1.4 Практический аспект. Асимметрический синтез сагапилона

Производство эпотилонов чисто химическим методом продемонстрировали химики фирмы Schering. На схеме 1.14 приведена стратегия подхода к Sagopilone – сильно модифицированному аналогу ЕроВ. Детальное обсуждение схемы дано в

статье [111].

В отличие от паклитаксела, эпотилоны могут быть получены и эффективно модифицированы путем полного синтеза благодаря их менее сложной структуре. Это дает возможность для обширных структурных модификаций, большинство из которых не могут быть достигнуты с помощью полусинтетического подхода. Была использована конвергентная стратегия, объединяющая три модульных строительных блока, обозначенных А, В и С, которые представляют кольцевые атомы углерода C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>, C<sup>7</sup>-C<sup>12</sup> и C<sup>13</sup>-C<sup>15</sup> 16-членного макроцикла, как показано на схеме 1.14.



sagorilone продемонстрировал эффективность при лечении рака яичников [112], рака предстательной железы [113], меланомы [114] и глиобластомы [115].

Общая цель состояла в том, чтобы разработать надежный и масштабируемый синтез с высоким общим выходом с высокой энантио- и диастереоселективностью. Концепция конвергентных строительных блоков, а также эффективная стратегия защитной группы исследовательского синтеза были сохранены. Большинство синтетических промежуточных продуктов представляли собой масла и очищались почти на каждом этапе исследовательского синтеза с помощью хроматографии. Условия, которые очень эффективны в лабораторных масштабах, но очень дороги и требуют много времени в производственном процессе. Поэтому отказ от стадий хроматографической очистки был главной целью при разработке химических веществ. Это было достигнуто за счет тщательной оптимизации последовательности реакций и параметров таким образом, чтобы промежуточные продукты можно было переносить на несколько стадий без выделения или очистки, что является общей проблемой в химии технологических процессов. Был применен широкий спектр технического оборудования и методов, таких как криохимия, фотохимия и быстрая дистилляция. В дополнение, высокая биологическая активность лекарства требовала соблюдения безопасности на последних этапах. Последний этап отделения вещества происходил в перчаточном ящике.

#### 1.4.1 Синтез блока А

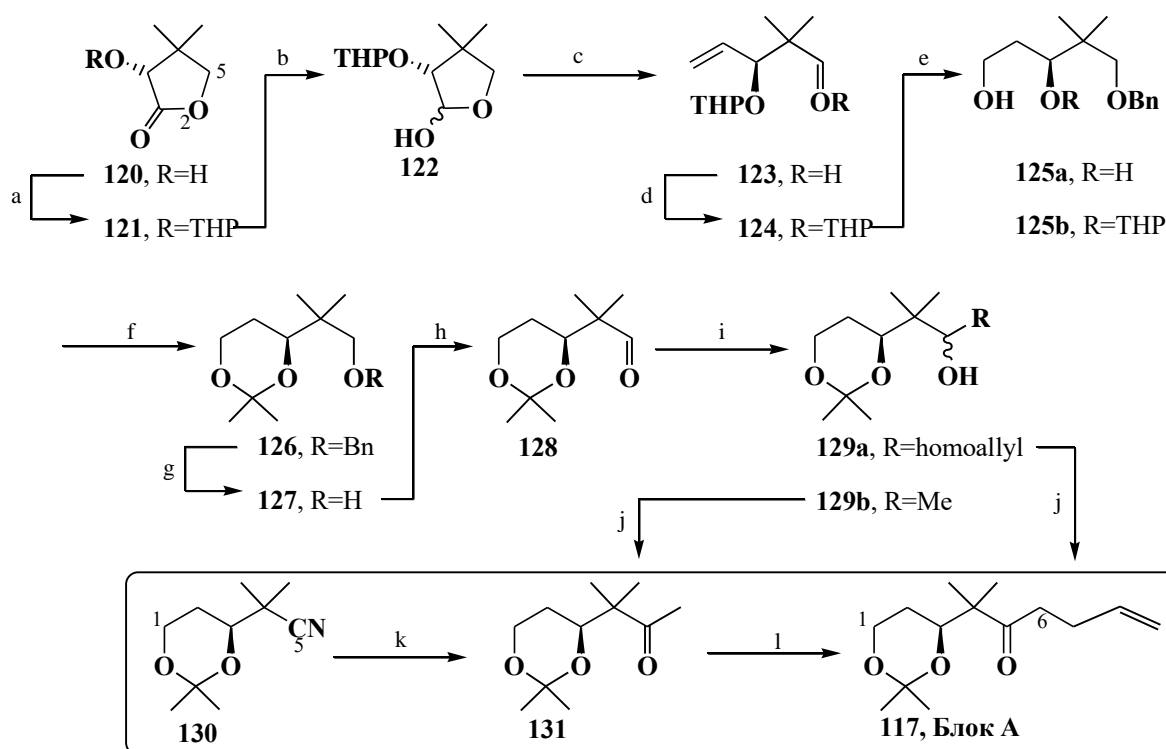
##### Лабораторный синтез

(-)-Пантолактон выбран в качестве хирального стартового материала, содержащего геминальную диметильную группу при C<sup>4</sup>. Последующие стадии превращения пантолактона в ключевой блок **117** поясняет схема 1.15.

##### Оптимизация синтеза в промышленности

Подход к строительному блоку **117** через **129** оказался слишком сложным для дальнейшего масштабирования, поэтому был разработан альтернативный путь. Исходили из нитрила **130** [116], который реагировал с метиллитием в THF

при 20 °С. После обработки водной уксусной кислотой, кетон **131** был выделен с выходом >95%. Сырой кетон **131** обработали гидридом натрия и диметилкарбонатом для получения соответствующего β-кетозфира при 60 °С, который ввели в реакцию с KO*t*-Bu и 3-бromo-1-пропеном при 40 °С в THF. Алкилированный β-кето эфирный интермедиат был затем омылен водным NaOH. Нейтрализация фосфорной кислотой и декарбоксилирование при 76 °С дали сырой строительный блок **117**. Вся последовательность реакций была осуществлена в одном реакторе, продукт выделяли простой дистилляцией с выходом 85-90%. Последовательность реакций осуществлена в 20 кг масштабе [111].



**Реагенты и условия:** (a) DHP, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °С, 95%; (b) DIBALH, толуол, -70 °С, сырой продукт; (c) MeP<sup>+</sup>Ph<sub>3</sub>Br<sup>-</sup>, BuLi, THF, 0-20 °С, 77%; (d) BnBr, KO*t*-Bu, диоксан, 50 °С, 99%; (e) 1. BH<sub>3</sub>-THF, THF, 20 °С; 2. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH, 59%; (f) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, *p*-TSA, ацетон, 20 °С, 89% из R=THP, 82% из R=H; (g) H<sub>2</sub> (1 атм), Pd/C (10%), EtOH, 20 °С, 97%; (h) Окисление в условиях Сверна, сырой продукт; (i) R=гомоаллил: 1-бутенил-4-магниийбромид, Et<sub>2</sub>O, 0 °С, 51% или R=Me: MeMgBr или MeLi, Et<sub>2</sub>O, 0 °С, 87%; (j) NMO, кат. TPAP, MS 4 A, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °С, 84%; (k) **D**: MeLi, THF, 20 °С, 1 ч.; 2. AcOH, H<sub>2</sub>O, >95%; **l** **R**: LDA, DMPU, аллилбромид, толуол, -20 °С, 78%; **D**: 1. NaH, диметилкарбонат, THF, 60 °С, 2 ч.; 2. KO*t*-Bu, 3-бром-1-пропен, THF, 40 °С, 1.5 ч.; 3. NaOH; H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 76 °С, 5. Дистилляция, 85-90%.

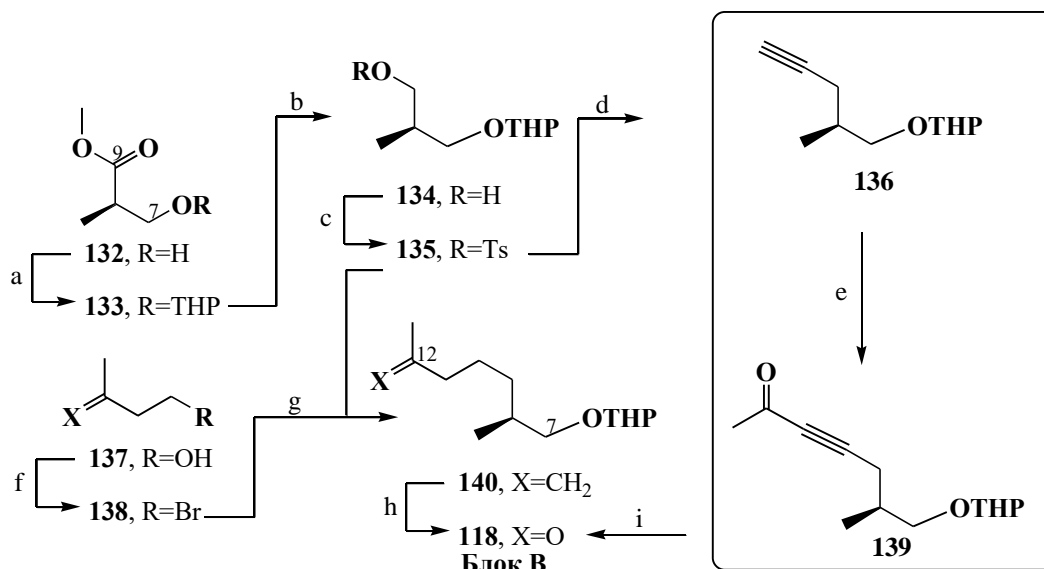
Схема 1.15



## 1.4.2 Синтез блока В

## Лабораторный синтез

Эфир Roche **132** был использован как доступный хиральный стартовый материал, его тетрагидропираниловый эфир **133** (Схема 1.16), после ЛАН-восстановления привел к спирту **134**, который превратили в тозилат **135**. Сочетание **135** с 2-метил-1-бутенил-4-магниий бромидом, приготовленным из **138**, в присутствии каталитических количеств  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  дало **140**. Превращение двойной связи **140** в соответствующий диол с последующим расщеплением  $\text{NaIO}_4$  привели к метилкетону **117** с общим выходом 47% в расчете на **132**.



**Реагенты и условия:** (a) **R**: DHP, *p*-TSA, 20 °C, сырой продукт; **D**: DHP,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF, 20 °C, сырой продукт; (b) **R**: ЛАН,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 20 °C, 87%; **D**: ЛАН, THF, 20 °C, >95%; (c) **R**: TosCl, пиридин, 20 °C, 97%; **D**: TosCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5 °C, 3 ч., 90-95%; (d) **D**: этилендиаминовый комплекс ацетиленида лития, DMSO, THF, 20 °C, 6 ч., 80-90%; (e) **D**: *n*-BuLi, THF, от -35 °C до -20 °C, 1 ч., *N,N*-диметилацетамид; (f) NBS,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C, 50%; (g)  $\text{Mg}/\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , **137**, THF, от -70 °C до 20 °C, 75%; (h)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, 20 °C, 73%; (i) **D**:  $\text{H}_2$ , кат. Pd/C (5%), THF, 20 °C, 85-88%.

Схема 1.16

## Оптимизация синтеза в промышленности

При масштабировании, стадия окислительного расщепления двойной связи в **140** оказалась проблематичной из-за использования токсичного  $\text{OsO}_4$ . Вдобавок, требуемый реагент Гриньяра из **138** был недоступен в большом количестве. Поэтому было решено разработать альтернативный подход.

Эфир Roche **132** был превращен в спирт **134** и затем в тозилат **135**, который реагировал с этилендиаминовым комплексом ацетиленида лития, давая **136** (80-90%). Сырой **136** депротонировали *n*-BuLi и ввели в реакцию с диметилацетамидом. Образующийся с количественным выходом **139** гидрировали в THF и после дистилляции получили блок **117** (85-88%). Таким образом, строительный блок **117** был синтезирован из коммерчески доступного эфира Roche **132** в шесть стадий в 50 кг масштабе без хроматографии с общим выходом 65% [111].

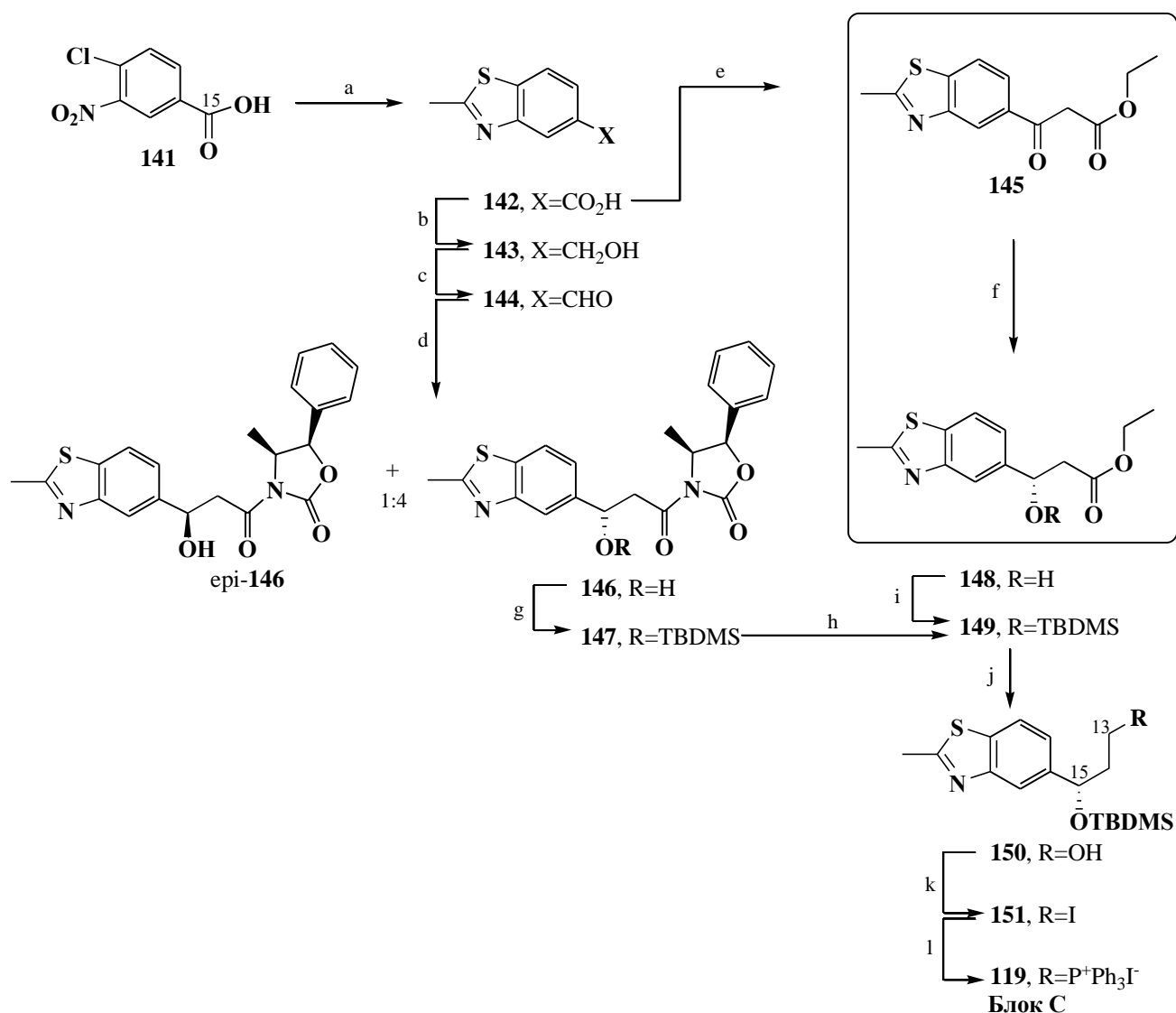
### 1.4.3 Синтез блока С

#### Лабораторный синтез

Исходя из бензойной кислоты **141** последовательность **142**→**143**→**144** и альдольной реакцией Эванса **144** с 3-ацетил-(4*R*,5*S*)-4-метил-5-фенил-2-оксазолидиноном получили изомерную смесь **146**. Нужный диастереомер **146** выделили кристаллизацией и затем трансформировали в блок **118** (Схема 1.17).

#### Оптимизация синтеза в промышленности

Для блока **142** был развит эффективный альтернативный синтез, в котором хиральность на **145** вводится микробиологическим восстановлением  $\beta$ -кетоефира [117]. Кислота **142** была превращена в  $\beta$ -кетоефир **145** с общим выходом 90-95% в виде кристаллического материала. Самым эффективным методом для получения **148** было микробиологическое восстановление **145** с использованием штаммов дрожжей *Pichia wickerhamii* в смеси вода-DMF. Выход кристаллического спирта **148** с энантиомерной чистотой более чем 99.5% составил 83%. Затем спирт **148** по стандартной методологии трансформировали в блок **118** [111].



**Реагенты и условия:** (a) Na<sub>2</sub>S, Ac<sub>2</sub>O, AcOH,  $\Delta$ , 71%; (b) LAH, THF, от 20 °C до температуры кипения, 71%; (c) SO<sub>3</sub>-пиридин, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO, 20 °C, 95%; (d) 3-ацетил-(4*R*,5*S*)-4-метил-5-фенил-2-оксазолидинон, *n*-BuLi, ZnCl<sub>2</sub>, THF, -70 °C, 48%; **D**: 1. DMAP, CDI, THF, 50 °C; 2. Этил калия малонат, TMSCl, 20 °C, 7 ч.; 3. LiCl, *Kot*-Bu, 15 °C, 0.5 ч.; 4. Combine, 20 °C, 16 ч.; 5. Водн. HCl 90-95%; (f) **D**: *Pichia wickerhamii*, DMF-H<sub>2</sub>O, 83%; (g) TBDMSCl, имидазол, DMF, 20 °C, 91%; (h) Ti(O*et*)<sub>4</sub>, EtOH,  $\Delta$ , 91%; (i) **D**: кат. Имидазол, *N*-метилимидазол, TBDMSCl, толуол, 50 °C, 12 ч.; (j) **R**: DIBALH-T, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 99% или **D**: *n*-BuLi, DIBALH-T, толуол, -15 °C; (k) Ph<sub>3</sub>P, I<sub>2</sub>, имидазол, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 1 ч., 93-95%; (l) Ph<sub>3</sub>P, толуол,  $\Delta$ , 87%.

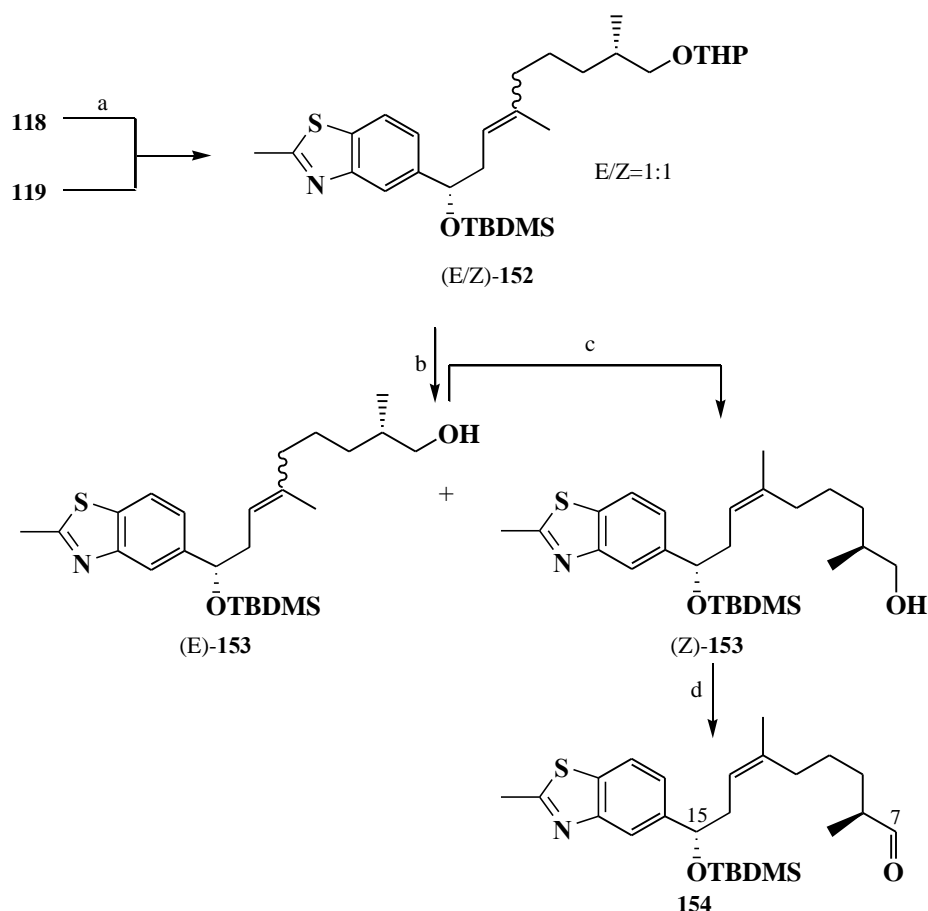
Схема 1.17

#### 1.4.4 Синтез блока ВС

##### Лабораторный синтез

Реакция Виттига между кетоном **118** и илидом, генерируемым из соли **119**, привела к **152** в виде 1:1 смеси *E/Z*-изомеров. После удаления ТНР-защитной группы *E/Z*-изомеры легко разделились хроматографией. (*E*)-**153** изомеризовали

облучением УФ светом с длиной волны более 280 nm с получением 1:1 смеси (*E*)-**153** и (*Z*)-**153** с общим выходом >90%. Спирт затем был окислен до альдегида **154** (Схема 1.18).



**Реагенты и условия:** (a) NaHMDS, THF, 0 °C, 83%; (b) 1. **R**: кат. *p*-TSA, EtOH, 20 °C; **D**: кат. (-)-камфорсульфоновая кислота, 2-PrOH, 35 °C, 4 ч.; 2. *E/Z* разделение, 43% (*Z*)-**153**; (c) *hν*, λ > 280 nm, толуол-ацетон, 20 °C, 92%; (d) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -75 °C, 85-90%.

Схема 1.18

### Оптимизация синтеза в промышленности

Реакция Виттига **119** с кетоном **118** была осуществлена без выделения гигроскопической соли. Трифенилфосфин добавляли в раствор иодида **119** в THF и кипятили в течение 24 часов. Затем раствор охлаждали до 0 °C, добавили **118** и раствор NaHMDS в THF. Раствор перемешивали при 20 °C в течение 20 часов и затем водной обработкой получили (*E/Z*)-**152** с количественным выходом. После разделения изомеров и двух итерационных облучений общий выход (*Z*)-**153** составил 70-75%. Спирт (*Z*)-**153** превратили в альдегид **154** и хранили в нейтральных условиях, чтобы избежать эпимеризацию при C<sup>8</sup> [111].

### 1.4.5 Синтез ABC

#### Лабораторный синтез

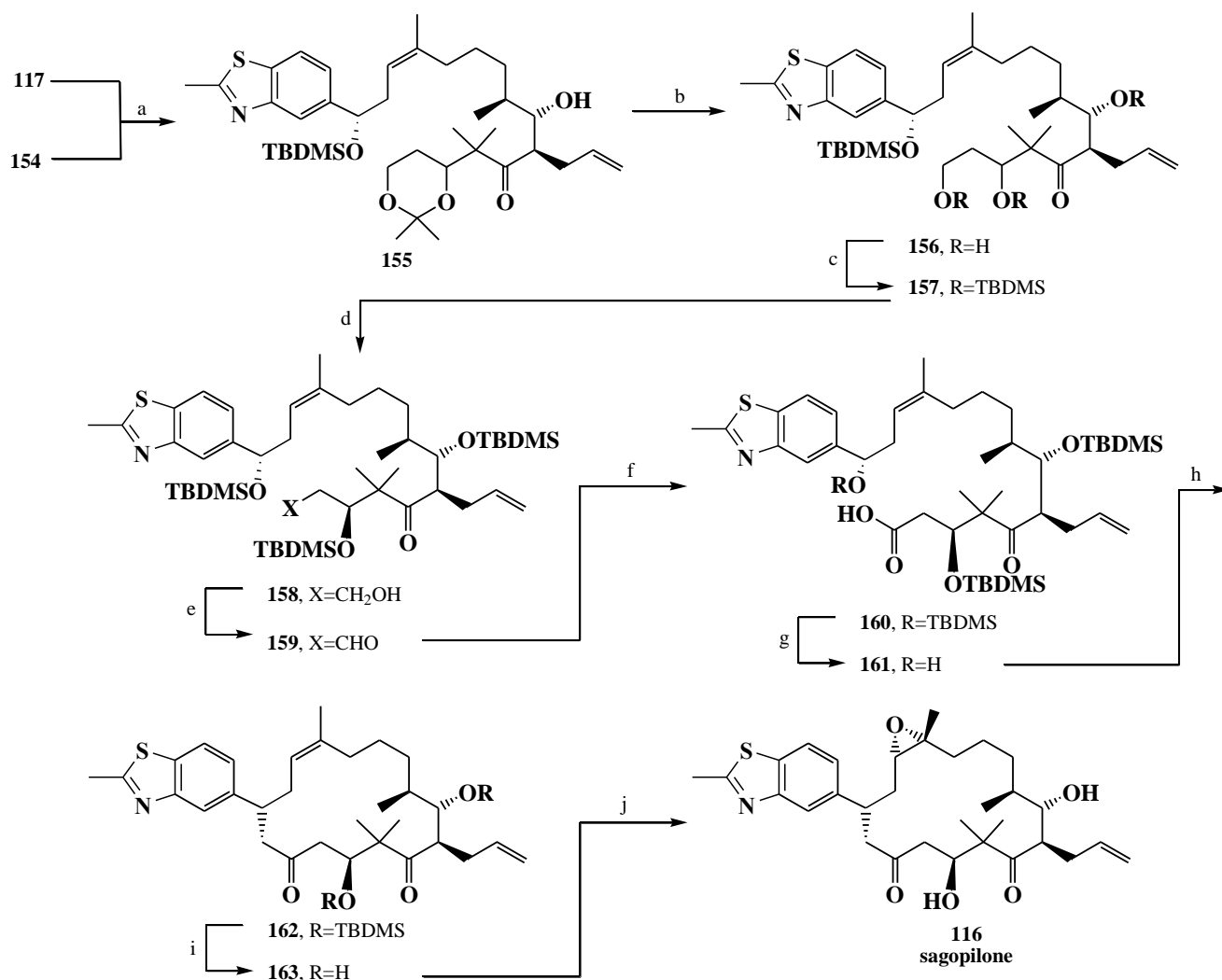
Альдегид **154** ввели в альдольную реакцию с блоком А **117** (Схема 1.19). В результате блок **155** образовался с хорошей диастереоселективностью вместе с минорным диастереоизомером. Кеталь **155** гидролизовали, полученный триол **156** защитили в виде TBDMS-эфиров и первичный силиловый эфир в **157** селективно удалили в мягких кислотных условиях с получением **158**, который был окислен в два этапа до кислоты **160**. Затем с аллилового спирта была снята с защитная группа и сырой гидроксиспирт подвергли циклизации в условиях Ямагучи с получением лактона **162**. Эпоксидирование двойной связи **163** диметилдиоксираном (DMDO) привело к  $\alpha$ -эпоксиду **116** с высокой стереоселективностью наряду с малыми количествами биологически менее активного  $\beta$ -эпоксида (7-8:1). В итоге, линейная последовательность (**141** → **154** → **116**) включала 22 этапа с общим выходом в 1.4 % (82.4% на каждый этап).

#### Оптимизация синтеза в промышленности

Для приготовления триола **156** была разработана новая методика. Хлорид меди (II) был добавлен к раствору кетала **155** в ацетонитриле, содержащем каталитическое количество воды, и раствор перемешивали при 20 °С до полного израсходования исходных, без выделения. Триол **156** в растворе дихлорометана силилировали и получили **157** с выходом 90-95% за две стадии. Селективное расщепление первичной TBDMS группы с выходом 76-82% дало спирт **158**.

Превращение исходного в кислоту **160** было проведено в аналогии с лабораторным методом, для макролактонизации модифицировали метод Ямагучи. Вначале гидроксикислота **161** реагировала с хлорангидридом 2,4,6-трихлоробензойной кислоты, основанием Хюнига и DMAP с образованием смешанного ангидрида. Этот раствор затем медленно добавляли в раствор DMAP в дихлорометане при 20 °С в течение 14 часов. Производительность на этой стадии была повышена проведением реакции при более высокой концентрации, обычно для партии в 10 кг сокращение количества растворителя составляло ~5 раз. После водной обработки и хроматографической очистки лактон **162** был

получен с выходом 75-85%. Снятие защиты с диола **163** было проведено при 20 °С действием HF-Пир.



**Реагенты и условия:** (a) LDA, THF, -60 °С, **117**, ZnCl<sub>2</sub>, -80 °С, **154**, 5 ч., хроматографическое разделение, 75-78%; (b) **R**: кат. *p*-TSA, EtOH, 20 °С, 96%; **D**: CuCl<sub>2</sub>, MeCN, кат. H<sub>2</sub>O, 20 °С, 3 ч.; (c) TBDMSOTf, 2,6-лутидин, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °С до 5 °С, 2 ч., 90-96%; (d) CSA, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °С, 3-4 ч., 76-82%; (e) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -75 °С; (f) 2-метил-2-бутен, 25% водн. NaOCl, THF, *t*-BuOH, 0 °С, >95%; (g) TBAF, THF, 20 °С, 5 ч., >95%; (h) **R**: 2,4,6-трихлорбензоил хлорид, Et<sub>3</sub>N, THF, толуол, DMAP, 20 °С, 60%; **D**: 1. 2,4,6-трихлорбензоил хлорид, *N*-этилдиизопропиламин, DMAP, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15-30 мин.; 2. DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, хроматографическое разделение, 75-85%; (i) 1. HF-пиридин, THF, 20 °С, 18 ч; 2. **D**: K<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, 83%; (j) **R**: DMDO (0.1 М в ацетоне), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °С, хроматографическое разделение и кристаллизация, 71%; **D**: 1. МТО, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4-цианопиридин, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, -50 °С, 67 ч.; 2. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O; 3. Хроматографическое разделение; 4. Кристаллизация в толуол-гексане, 80%.

Схема 1.19

Для эпоксицирования вместо DMDO была использована перекись водорода в присутствии MeReO<sub>3</sub> (МТО) при -50 °С. При этом, селективность эпоксицирования увеличилась с 7-8:1 до 23:1. В конце кристаллизацией из смеси

толуола и гексана получили вещества **116** очень высокого качества с выходом 94 %.

В результате в ходе разработки были установлены четыре опытных установок. При постоянной оптимизации синтеза общий выход самой длинной линейной последовательности (от **142** до **116**) увеличился с 1.4% до 13.2%, что соответствует 90.8% на стадию. Были произведено около 8 кг лекарственного вещества с чистотой >99.7% для клинических испытаний.

Все преобразования, начиная с (*Z*)-**153** до конечной лекарственной субстанции сагопилон (ABC10), проводили в соответствии с рекомендациями GMP. В итоге эта стратегия привела к производственному процессу, в которой требовались только 4 хроматографических разделений во время всего процесса синтеза [111].

### 1.5 Заключение по литературному обзору

Литературный обзор посвящен синтезу и изучению цитотоксических свойств эпотилонов и аналогов. Здесь основное внимание уделено данным клинических испытаний на противораковую активность перспективных эпотилонов за последние 20 лет. В настоящее время Иксабепилон и Утиделон в сочетании с капецитабином успешно применяются при лечении метастатического рака молочной железы и раке молочной железы с тройным негативным фенотипом [51, 54, 58]. Представлены синтезы наиболее перспективных высокотоксичных аналогов Еро, пригодных для последующего использования в «таргетной химии» с эпотилоновой «начинкой» (payload) [84, 88, 108]. В группе Nicolaou были синтезированы новые азиридиновые и дифторциклопропановые аналоги – перспективные соединения для создания противораковых препаратов [61, 67]. Приведены данные по цитотоксичности, а также рассмотрены примеры крупномасштабных синтезов эпотилонов [111]. Приведенный материал полезен при планировании и реализации как проектов полного синтеза эпотилонов, так и в конструировании их конъюгатов для таргетной химиотерапии рака.

## ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как уже отмечалось во введении, целью данной работы является разработка оригинального синтетического подхода и получение нового Еро-аналога **1** с проведение первичных биоиспытаний. Новый аналог Еро **1** содержит «глубоко» модифицированный C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>-изостерный фрагмент **В**, замененный на участке **А** природного ЕроD (Рисунок 2.1).

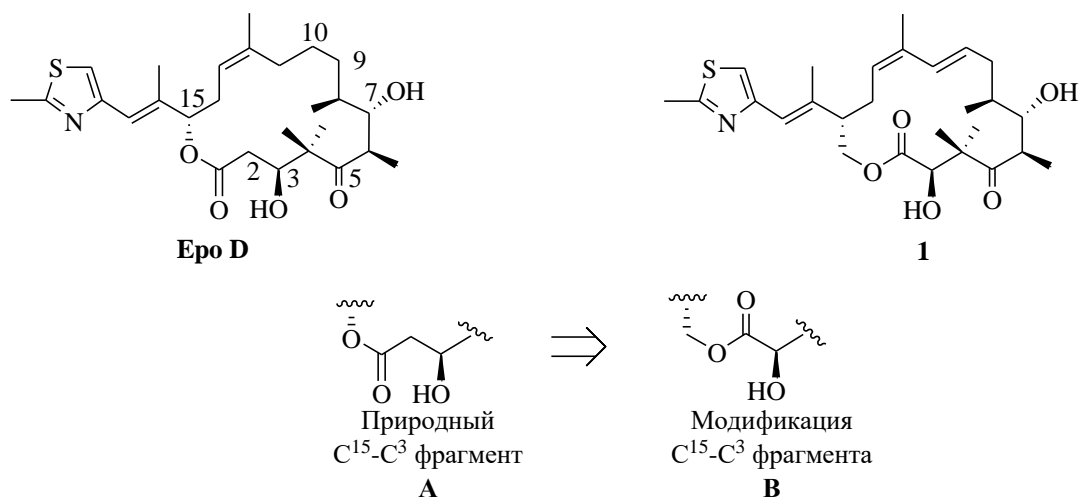


Рисунок 2.1 – Модификация C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup> фрагмента Еро D

Полагаем, что преобразование C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>-аллилово-спиртового фрагмента **А** в ЕроD на гомоаллиловую в **1** приведет к заметному увеличению химической устойчивости последнего. Кроме того, наличие в структуре **1** Δ<sup>10,11</sup>-двойной связи повлияет на антираковую активность и откроет возможность функционализации по одной из двойных связей диеновой системы (азиридины, эпоксиды, циклопропаны).

План синтеза **1** поясняет схема 2.1. Базисными исходными выбраны хиральный *R*-(-)-пантолактон для C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> фрагмента аналога эпотилона D,  $\gamma$ -бутиролактон и хиральный *R*-(-)-карвон (по ранее разработанным схемам) для синтеза C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup> и C<sup>10</sup>-C<sup>21</sup> фрагментов. В работе было запланировано отработать классическую макролактонизацию по Ямагучи ациклического предшественника аналога ЕроD (Схема 2.1), альтернативную макролактонизацию по Джулиа-Кочински и метатезисное циклозамыкание по Граббсу (RCM) (Схема 2.2).



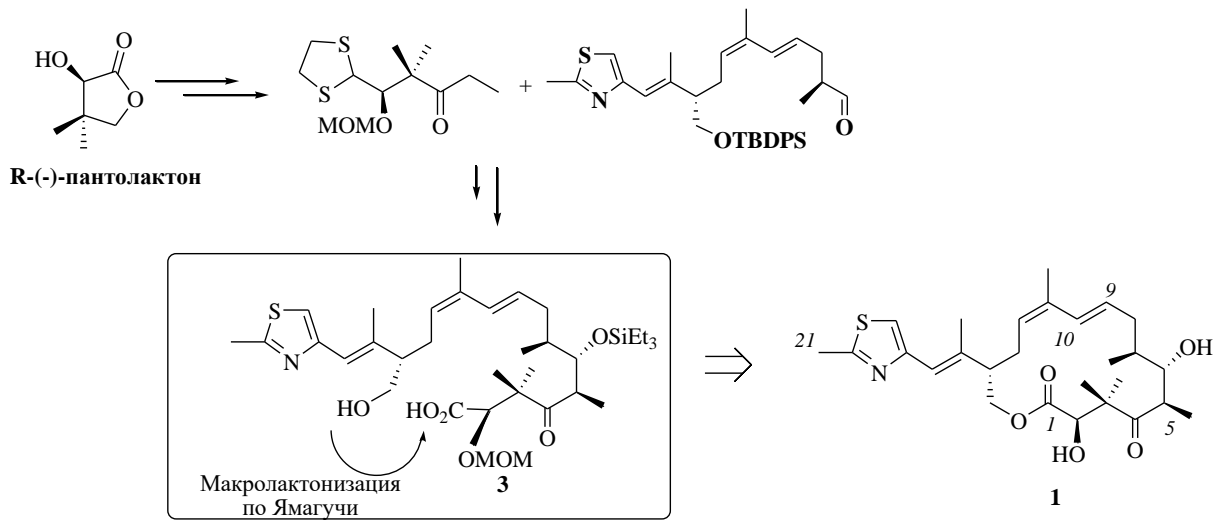


Схема 2.1 – План синтеза 9, 11 – диенового аналога **1**

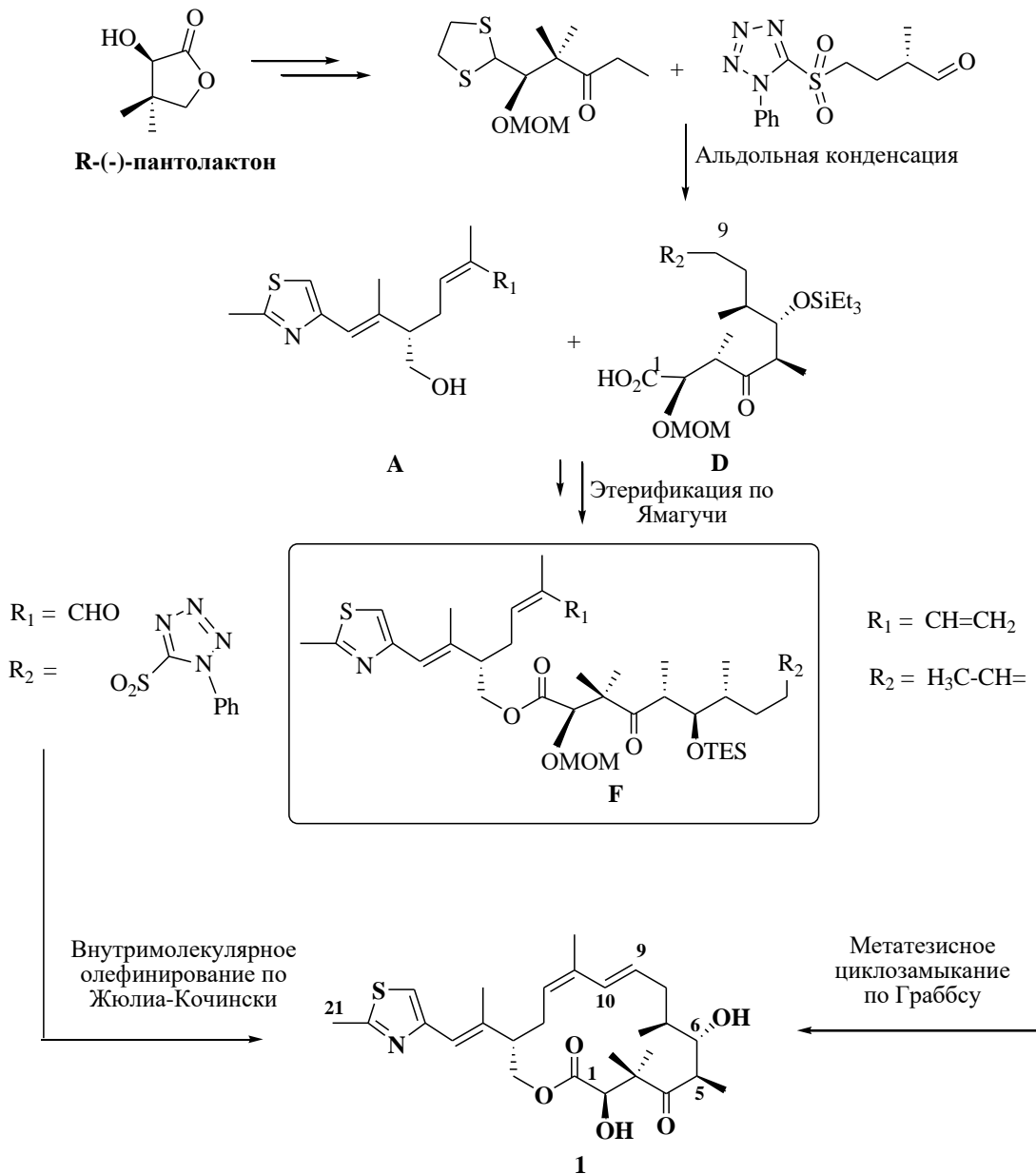
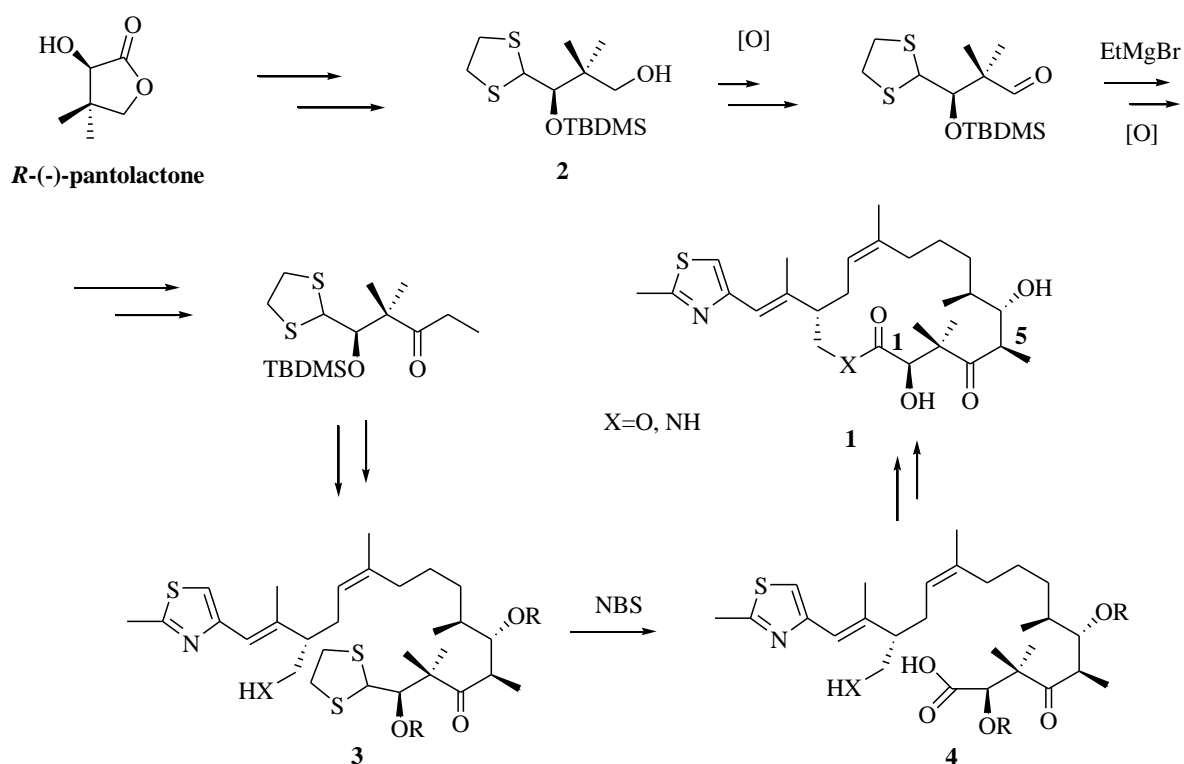


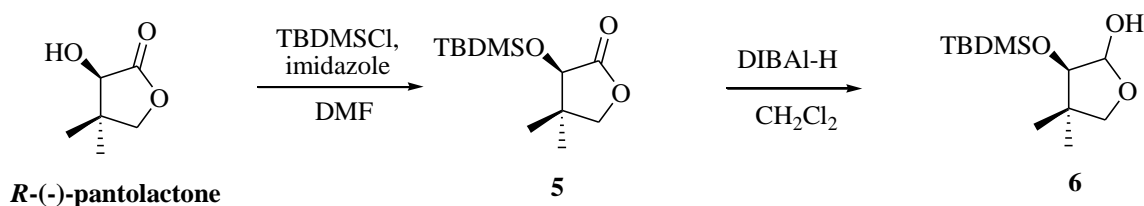
Схема 2.2 – План синтеза 9, 11 – диенового аналога **1**

## 2.1 Синтез C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> фрагмента аналога Еро D

В поиске подходящего блок-синтона для построения C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup>-фрагмента эпотилона **1**, исследовали возможность дециклизации *R*-(-)-пантолактона тиолами. В планируемом подходе получаемый тиоацеталь **2** должен был одновременно сыграть роль подходящей защитной группы при дальнейшей функционализации. При этом деблокирование **3** в мягких условиях открывает выход к ключевой кислоте **4** для осуществления циклозамыкания по Ямагучи (Схема 2.3).



В соответствии с вышесказанным вначале гидроксильную группу пантолактона блокировали в виде TBDMS-эфира **5** и затем низкотемпературным восстановлением DIBAL-H превратили в лактол **6** (Схема 2.4).



Нуклеофильное циклораскрытие лактола **6** было осуществлено действием избытка этилмеркаптана в присутствии хлорида цинка. Взаимодействие протекало достаточно быстро. В ходе реакции наблюдали образование 2-х продуктов: основного менее полярного и минорного полярного продуктов (ТСХ). После стандартной обработки вещества очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub>. Согласно спектрам ЯМР, синтезированные продукты соответствовали структурам **7** и **8** (Схема 2.5).

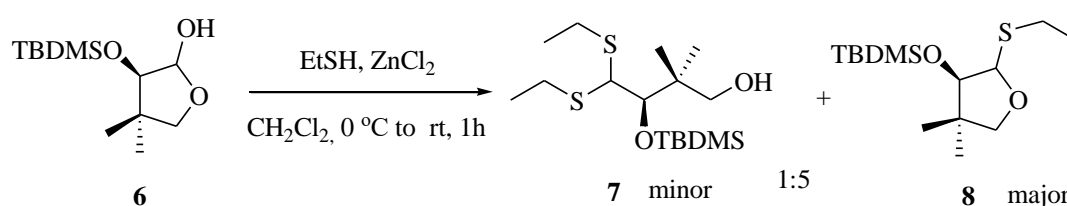


Схема 2.5

Полученный циклический тиоацеталь **8** был введен в реакцию с этандитиолом в условиях, описанных выше. Методом ТСХ детектировали медленное образование двух продуктов. Выделенные колоночной хроматографией соединения соответствовали структурам **9** и **10** (ЯМР) в количественном соотношении 4:1 (Схема 2.6).

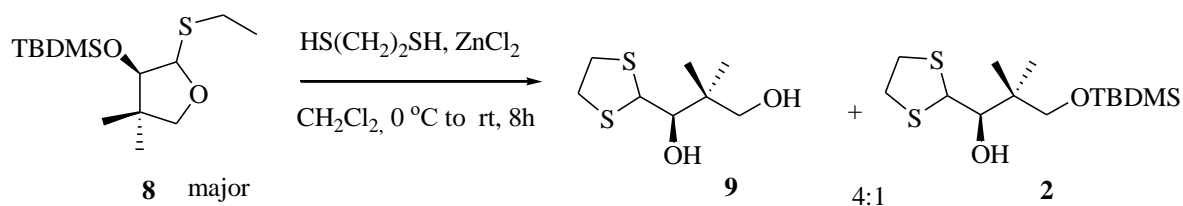


Схема 2.6

Положение силильной защитной группы в соединении **2** было установлено на основании спектров ЯМР, а также подтверждено экспериментально. Пробная реакция окисления силана **2** в мягких условиях, рекомендуемых для окисления первичных спиртов (TEMPO, PhI(OAc)<sub>2</sub>), не протекала даже при кипячении.

Таким образом, в ходе реакции раскрытия цикла тиопроизводного **8** одновременно протекает 1,5-миграция диметилтретбутилсилильной защитной (TBDMS) группы. Образующийся первичный силан **2** неустойчив в кислой среде,

при этом происходит десилилирование с образованием диола **9**.

Следует отметить, что прямая реакция лактола **6** с этандитиолом протекало неселективно с образованием трудноразделимой смеси продуктов. Далее диол **9** подвергли силилированию действием TBDMSCl в присутствии имидазола в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Схема 2.7). Указанное взаимодействие протекало региоселективно с образованием исключительно моно-блокированного силана **2**.

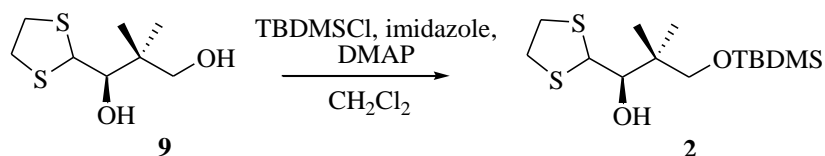


Схема 2.7

Проанализировав полученные в ходе экспериментов результаты, разработали *one-pot* методику превращения лактола **6** в синтетически полезный хиральный блок **2** с целью повышения эффективности его наработки при масштабировании процесса.

Первоначально лактол **6** вводили в реакции циклораскрытия действием этилмеркаптана, детектируя по ТСХ образование индивидуального тиопродукта **8**. Затем добавляли в реакционную смесь этандитиол, выдерживая реакцию до полного израсходования промежуточного соединения **8**. После обработки реакционной массы и силилирования (TBDMSCl-имидазол) получили спирт **2** с выходом 76% в расчете на исходный лактол **6** (Схема 2.8).

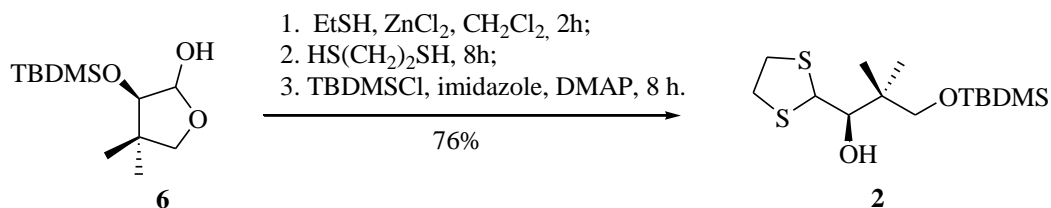


Схема 2.8 – Схема *one-pot* синтеза

Полученный силан **2** использовали в синтезе C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> фрагмента эпотилонов.

Для дальнейшей работы необходимо было защитить свободную спиртовую группу **2**. Доступ к присутствующей в спирте **2** вторичной гидроксигруппе

стерически затруднен соседними заместителями, что осложняет постановку защитной группы. Это удалось сделать в жестких условиях кипячением **2** с избытком метоксиметилхлорида в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в течение 16 часов в присутствии диизопропилэтиламина (Схема 2.9). Селективный гидролиз *tert*-бутилдиметилсилильной защитной группы осуществили обработкой соединения **10** тетрабутиламмонийфторидом.

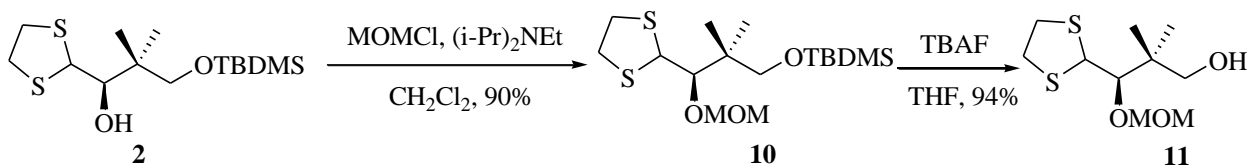


Схема 2.9

Для окисления первичного спирта **11** первоначально была выбрана окислительная система TEMPO-PhI(OAc)<sub>2</sub> [118]. В данных условиях процесс окисления протекал очень медленно, образующийся альдегид необходимо было очищать от продуктов распада реагентов на  $\text{SiO}_2$ , а выход продукта окисления не превышал 40% после очистки. Хороший результат был получен после введения спирта **11** в 3-х стадийную синтетическую последовательность без очистки промежуточных продуктов (Схема 2.10). На первой стадии спирт **11** ввели в реакцию окисления в условиях Сверна и после стандартной обработки синтезированный неочищенный продукт ввели в реакцию с EtMgBr при  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$ . Далее образующийся вторичный спирт окислили по Сверну и после очистки на  $\text{SiO}_2$  выделили целевой продукт **12** с выходом 68% в расчете на исходный спирт **11** [119].

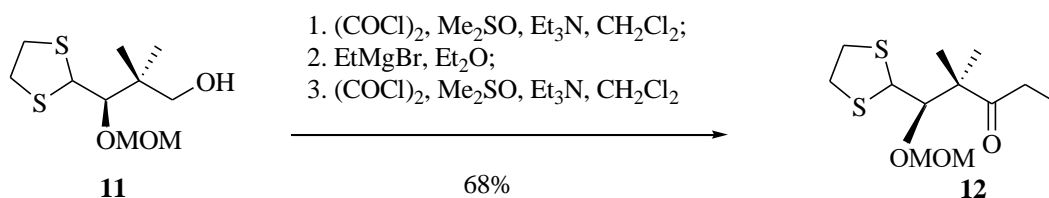


Схема 2.10

## 2.2 Синтез ациклических C<sup>1</sup>-C<sup>9</sup> и C<sup>1</sup>-C<sup>21</sup> блоков аналога Еро D

Полученный C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup>-фрагмент использовали в синтезе ациклических предшественников эпотилонов **13** и **14** (Рисунок 2.2) для апробации двух запланированных вариантов циклизации: внутримолекулярной циклизации ациклического предшественника соответствующей кислоты из **13** по Ямагучи 2,4,6-трихлорбензоилхлоридом [120] и внутримолекулярной циклизации альдегидосульфонового предшественника из **14** по Джулия-Кочински [121].

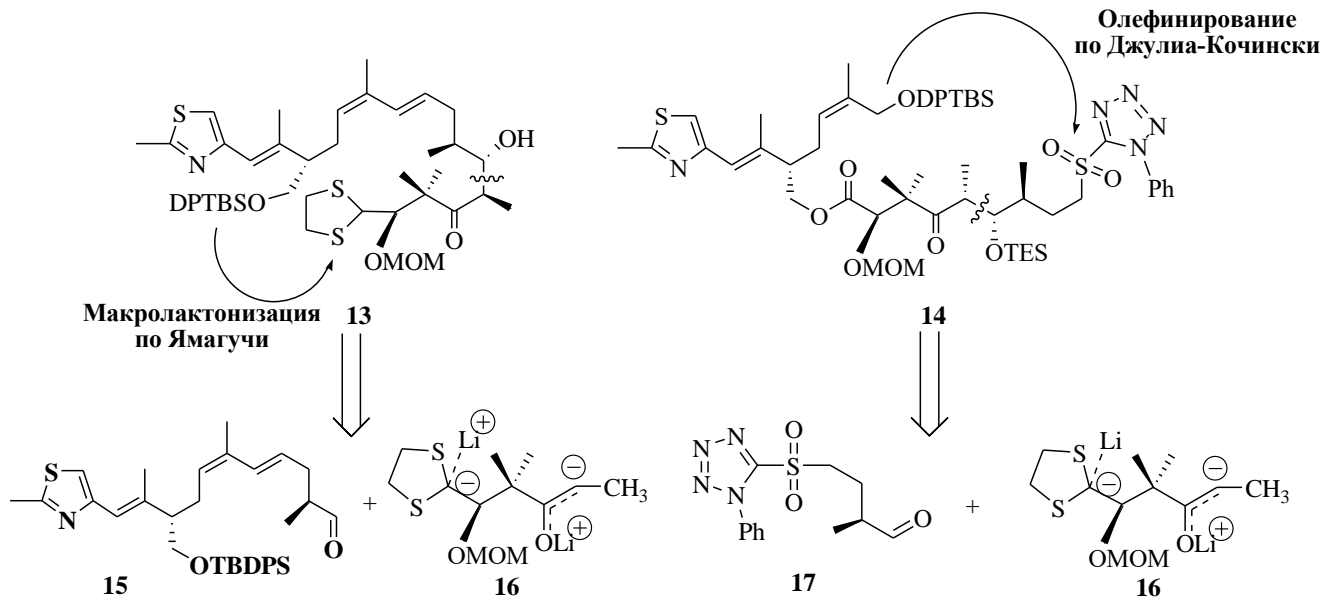


Рисунок 2.2 – Синтез ациклических предшественников аналога эпотилона D

Базисные исходные соединения **15** и **17** получены окислением фенилиодоацетатом (PIDA) соответствующих спиртов **18** и **19** (Схема 2.11), которые также были описаны ранее [122-124].

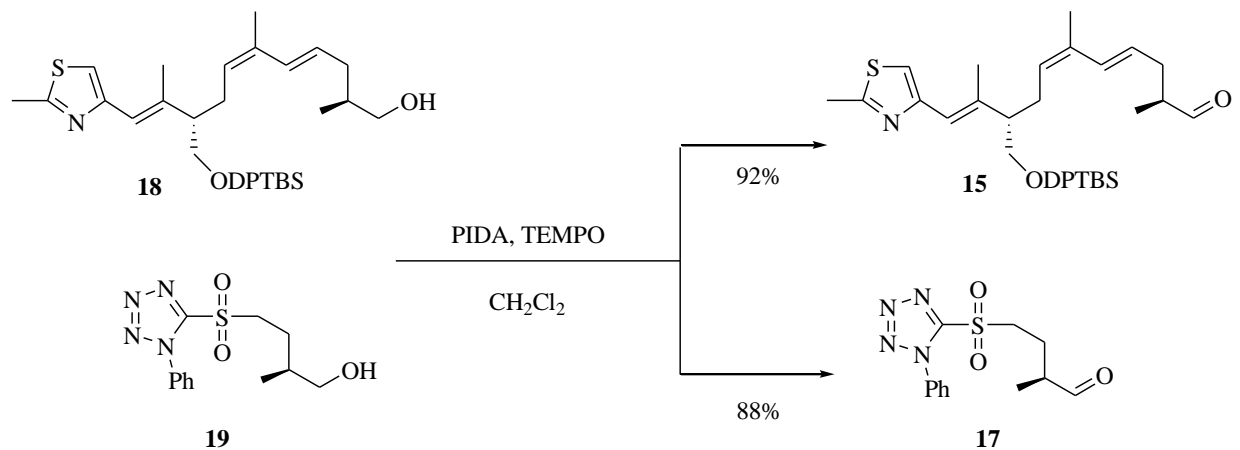


Схема 2.11

### 2.2.1 Реакции альдольной конденсации C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> блока с C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup> и C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup> альдегидными составляющими

Для формирования C<sup>1</sup>-C<sup>21</sup>-участка цепи Еро альдегид **15** ввели в реакцию альдольной конденсации с генерируемым *in situ* енолятом кетона **12**. Процесс проводили по стандартной методике [125, 126]. В начале кетон **12** обработали эквимолярным количеством LDA при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем добавили к реакционной смеси альдегид **15**. Реакцию контролировали методом ТСХ, который в нашем случае указывал на отсутствие новых продуктов взаимодействия. Варьирование условий проведения реакции (температура, время выдержки) так же не приводило к образованию продукта конденсации **13**.

Для установления вероятных причин, препятствующих протеканию конденсации, проведена модельная реакция получения енолсилилового эфира **22** из кетона **12** (Схема 2.12).

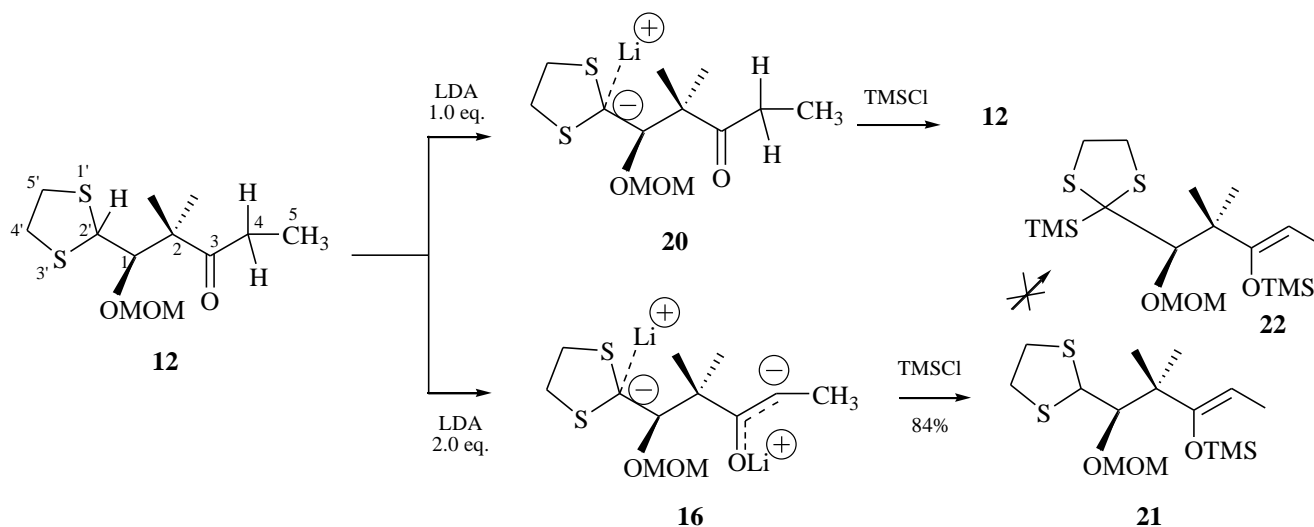


Схема 2.12

Отметим, что при проведении реакции в описанных выше условиях вместо ожидаемого продукта **21** выделяли исходный кетон **12**. Однако при добавлении небольшого избытка основания (~1.3 экв.) в результате реакции был выделен только енолсилиловый эфир **21**. Его отделяли от исходного соединения **12** колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>. Введение в реакцию двукратного избытка LDA позволило достичь полной конверсии кетона **12** и получить соединение **21** с

84%-ным выходом после очистки на SiO<sub>2</sub>.

Описанные результаты можно объяснить протеканием конкурирующей реакции замещения подвижного тиоацетального протона в процессе енолизации кетона **12**.

Полученные данные учтены при дальнейшем исследовании реакции конденсации и формирования C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup>-участка цепи Еро (Схема 2.13). Положительный результат получен в эксперименте № 4 (Таблица 2.1). В данных условиях взаимодействие приводило к образованию альдоля **13** (*dr* 10:1), который очищали от ненужного изомера на SiO<sub>2</sub>. С повышением температуры генерирования енолята наблюдалось увеличение массы побочных продуктов при снижении выхода целевого продукта.

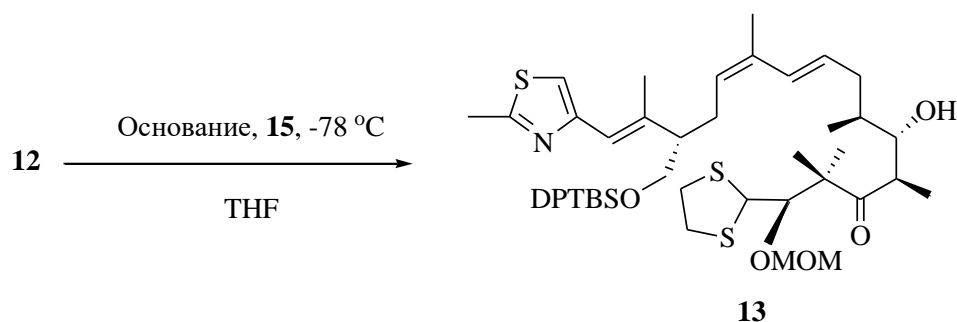


Схема 2.13

В качестве основания для енолизации кетона **12** также испытаны NaHMDS и LiHMDS. При использовании NaHMDS в условиях №6 (Таблица 2.1) реакция протекала без образования побочных продуктов (ТСХ). Однако стереоселективность реакции существенно снизилась (*dr* 4:1), и увеличить выход целевого соединения **13** в данном эксперименте не удалось.

Таблица 2.1 – Условия проведения альдольной конденсации

№ Эксперимента	Основание	Основание, экв. к <b>12</b> (время выдержки)	Температура генерирования енолята, °С	Выход продукта <b>13</b> , % ( <i>dr</i> )
1	LDA	1:1 (1 ч)	-78	–
2	LDA	1:1 (1.5ч)	-60	–
3	LDA	2:1 (2ч)	-78	20(10:1)



## Продолжение таблицы 2.1

№ Эксперимента	Основание	Основание, экв. к <b>12</b> (время выдержки)	Температура генерирования енолята, °С	Выход продукта <b>13</b> , % (dr)
4	LDA	2:1 (1.5 ч)	-60	47 (10:1)
5	LDA	2:1 (1.5 ч)	-40	28 (10:1)
6	NaHMDS	2:1 (1.5 ч)	-60	43 (4:1)
7	LiHMDS	2:1 (1.5ч)	-60	–
8	LiHMDS	2:1 (2ч)	-20	44 (–)
9	LiHMDS	2:1 (2.5ч)	+5	68 (–)

Стереохимические отнесения во вновь образованном C<sup>5</sup>-C<sup>7</sup> участке соединения **13** приняты на основании литературных данных, где в аналогичных условиях для сходных соединений [127-128] наблюдается преимущественное образование диастереомеров приведенной конфигурации.

При использовании в качестве основания LiHMDS выход продукта **13** увеличивался с повышением температуры генерирования енолята. Наилучший результат достигнут при выдерживании кетона с LiHMDS при температуре +5 °С в течение 2.5 ч. Обработав полученный *in situ* енолят альдегидом, мы детектировали (ТСХ) образование единственного продукта **13** без примеси минорного изомера. После очистки на SiO<sub>2</sub> выход целевого продукта **13** достиг 68%.

В аналогичных условиях удалось стереоселективно осуществить альдольную конденсацию кетона **12** с альдегидом **17** (Схема 2.14).

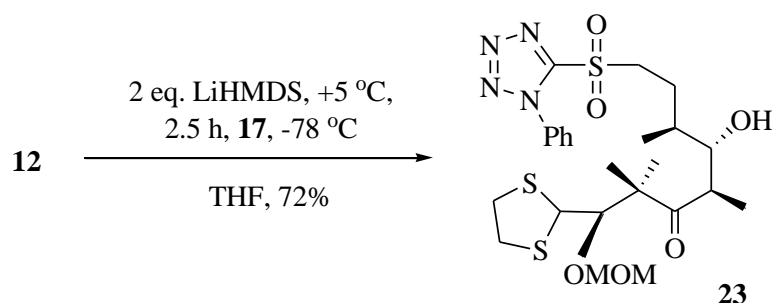


Схема 2.14

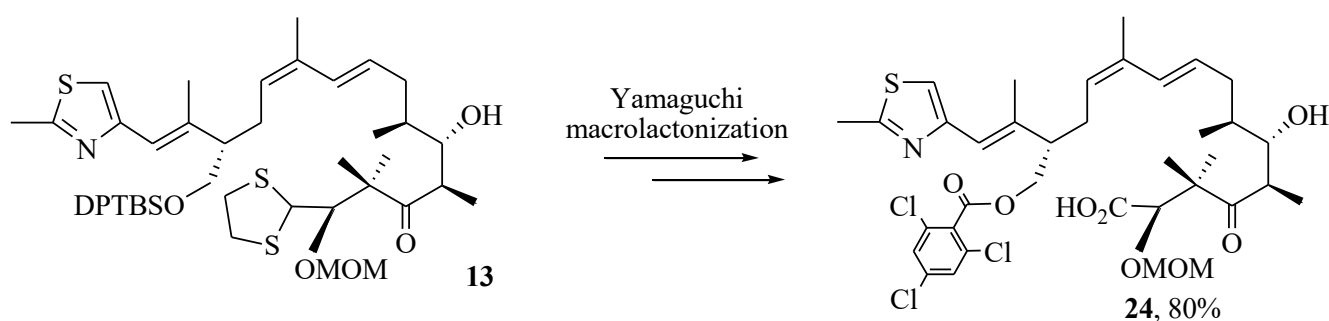
После очистки на SiO<sub>2</sub> выделено соединение **23**, выход которого составил

72%.

Таким образом, были разработаны оптимальные условия генерирования енолята из кетона **12** и проведения высокостереоселективной реакции альдольной конденсации с альдегидами **15** и **17** [129, 130].

### 2.2.2 Классический вариант макроциклизации по Ямагучи

Классическая внутримолекулярная макролактонизация по Ямагучи не увенчалась успехом. Установлено, что в случае первичных спиртов, вовлекаемых в процесс внутри- или межмолекулярной этерификации, классический подход малоэффективен из-за преобладания побочной реакции ацилирования спирта самим реагентом. Так, реакция внутримолекулярной циклизации соответствующей  $\alpha,\omega$ -гидроксикислоты из **13** протекает преимущественным образованием побочного продукта ацилирования спиртовой группы реагентом Ямагучи (Схема 2.15).



### 2.3 Вариант макроциклизации по Джулия-Кочински

В альтернативе запланировали провести макролактонизацию по Джулия-Кочински альдегидосульфонового предшественника аналога эпотилона D из **14**. В синтезе ациклического предшественника **14** (Схема 2.17) использовали соединение **27** (Схема 2.16), полученное из **23** после постановки защитной группы, деблокирования дитиолана и окисления до кислоты.

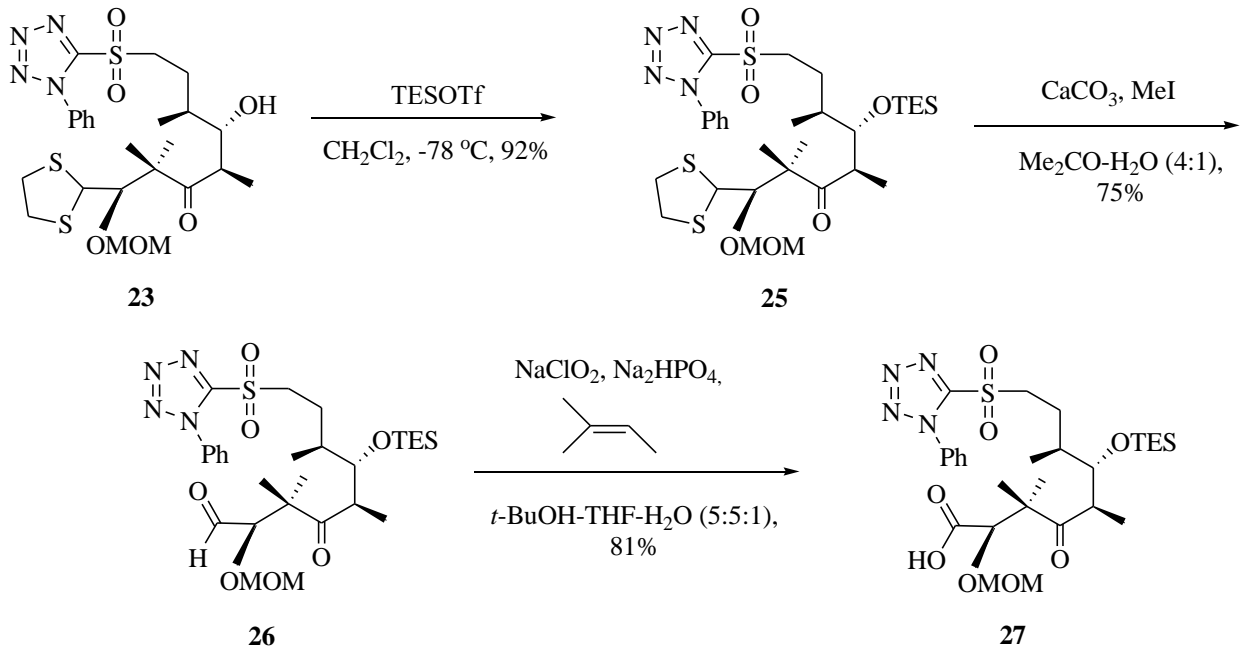


Схема 2.16

При поэтапном введении блоков **27** и **28** в межмолекулярную реакцию Ямагучи удалось достичь хорошего выхода целевого эфира **14**, несмотря на образование побочного трихлорбензоата **29** (Схема 2.17).

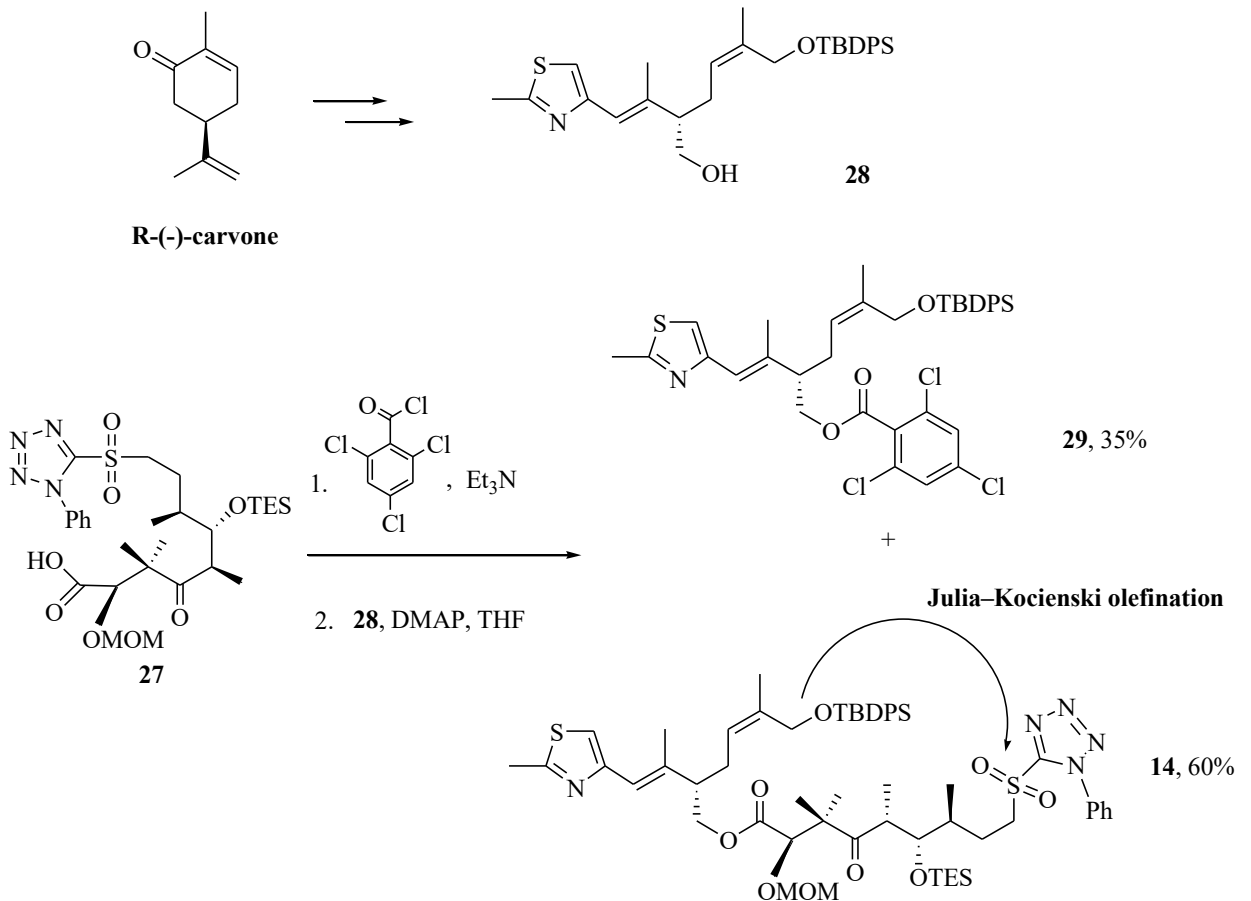


Схема 2.17

Что касается возможной причины образования **29**, можно отметить следующее. По-видимому, взаимодействие промежуточного смешанного ангидрида **30** со спиртом **28** в данном случае протекает по двум конкурентным путям с участием каждого из карбонилв смешанного ангидрида, что, вероятно, связано с реакционной способностью и стерической доступностью карбонилв ангидрида и гидроксильной группы спирта **28**. При взаимодействии спирта по трихлорбензоильной карбонильной группе (путь а) наблюдается неконтролируемое образование побочного соединения **29**, при этом выход эфира **14** снижается (Схема 2.18).

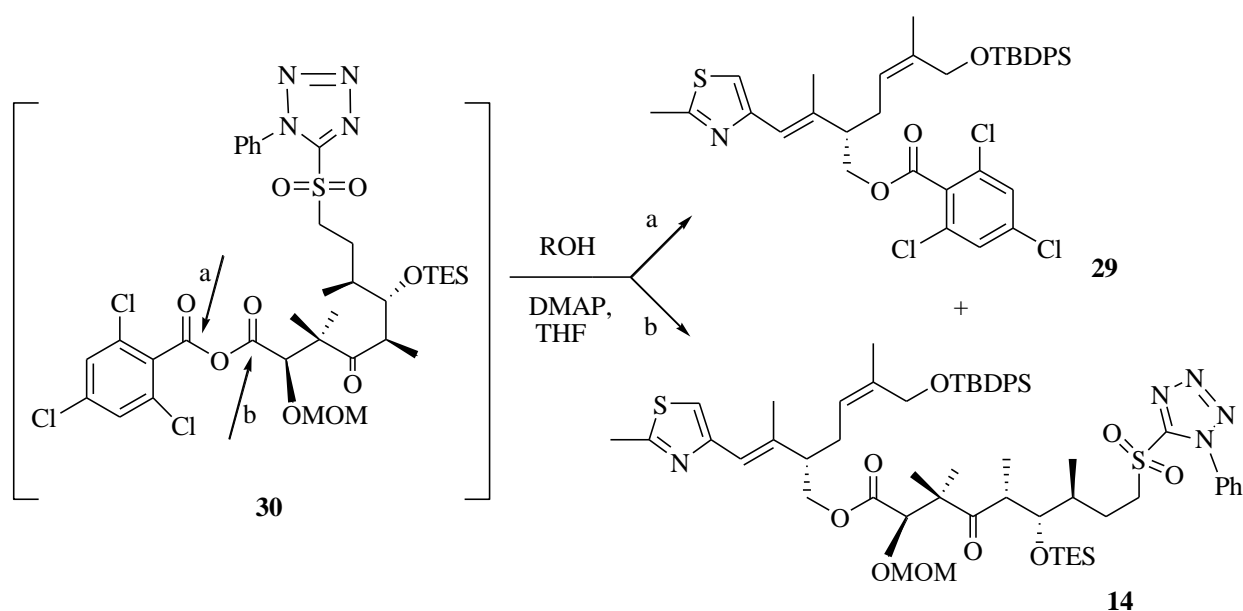


Схема 2.18

Образование побочного продукта ацилирования спиртовой группы реагентом Ямагучи характерно для первичных спиртов. Была исследована реакция межмолекулярной этерификации по Ямагучи кислоты **27** со вторичным спиртом **31**, представленным в циклической форме. При введении в реакцию вторичного спирта **31** наблюдалось образование одного продукта реакции (ТСХ). После обработки реакционной смеси через 3 часа с последующей очисткой на SiO<sub>2</sub> выделили целевое соединение **32** с выходом 84% (Схема 2.19) [131].

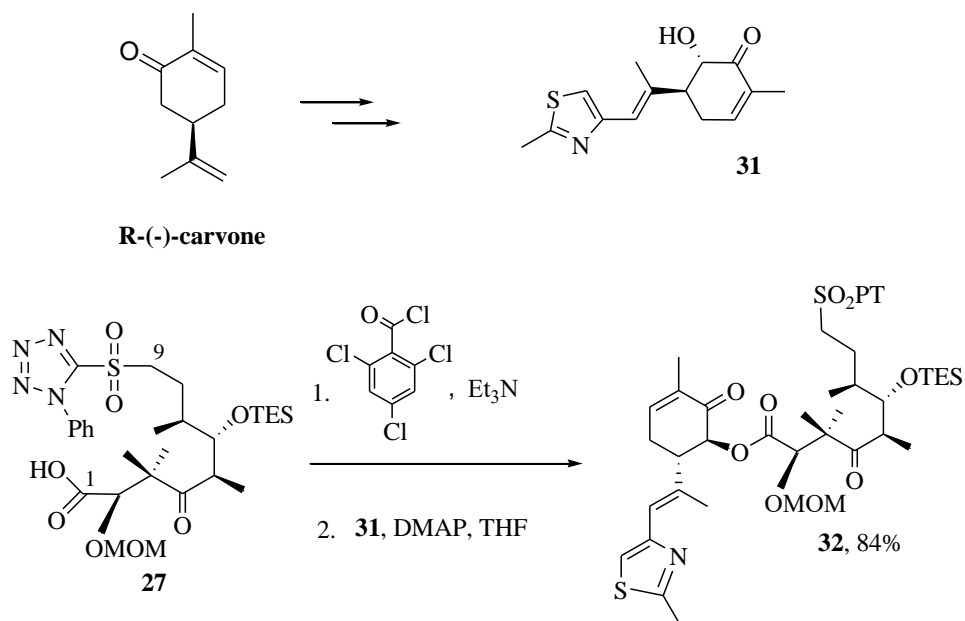


Схема 2.19

Однако альтернативный вариант макроциклизации по Джулия-Кочински оказался трудно реализуемым. На стадии снятия защитной группы в **14** действием TBAF после стандартной обработки было выделено производное тетрабутиламмония предположительной структуры **34**. В кислых условиях происходило осмоление, в следовых количествах был выделен диол **35**. Аналогичный подход был отработан с дитиолан блокированным C<sup>10</sup>-C<sup>21</sup>-соединением **33**, в котором провести селективное деблокирование также оказалось сложной задачей (Схема 2.20).

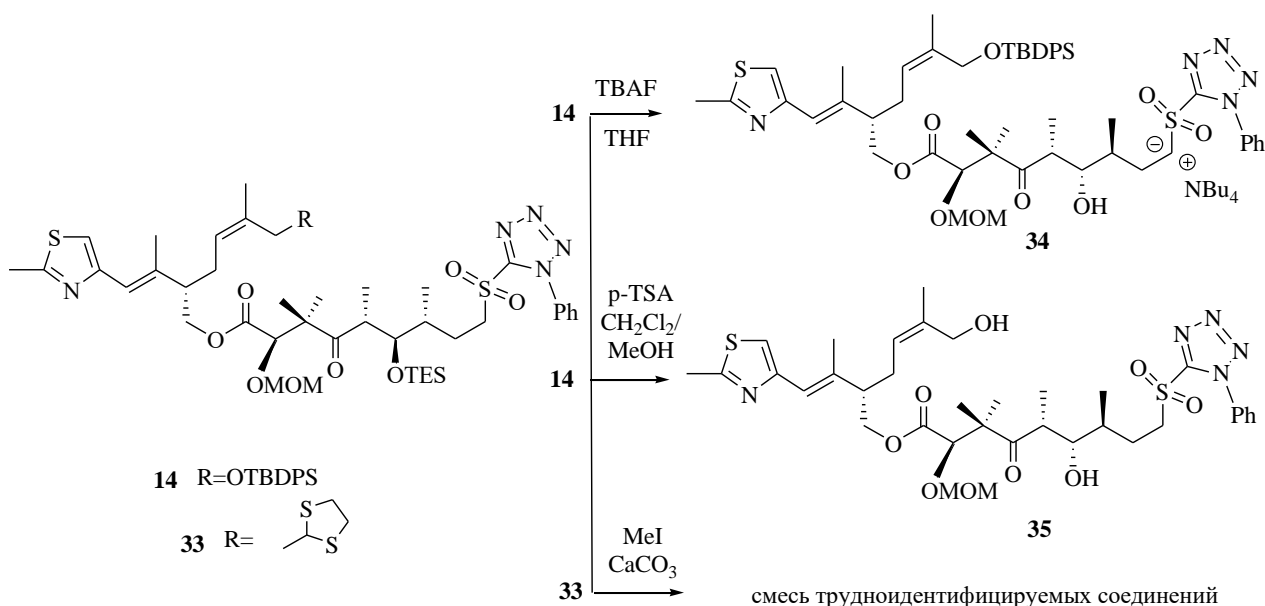


Схема 2.20

Далее запланировали синтез аналога эпотилона D из ациклического блока **36** для его последующей макролактонизации по Джулиа-Кочински (Схема 2.21). В свою очередь синтез **36** запланировали осуществить этерификацией по Ямагучи альдегидспирта **37** с содержащим фенилтетразолсульфонильную группу кислотой **27** (Схема 2.21). В подходе к альдегидной составляющей **37** полученный ранее TBDMS-блокированный спирт **38** ввели в реакцию окисления системой PIDA-TEMPO и получили ожидаемый еналь **39** (Схема 2.22).

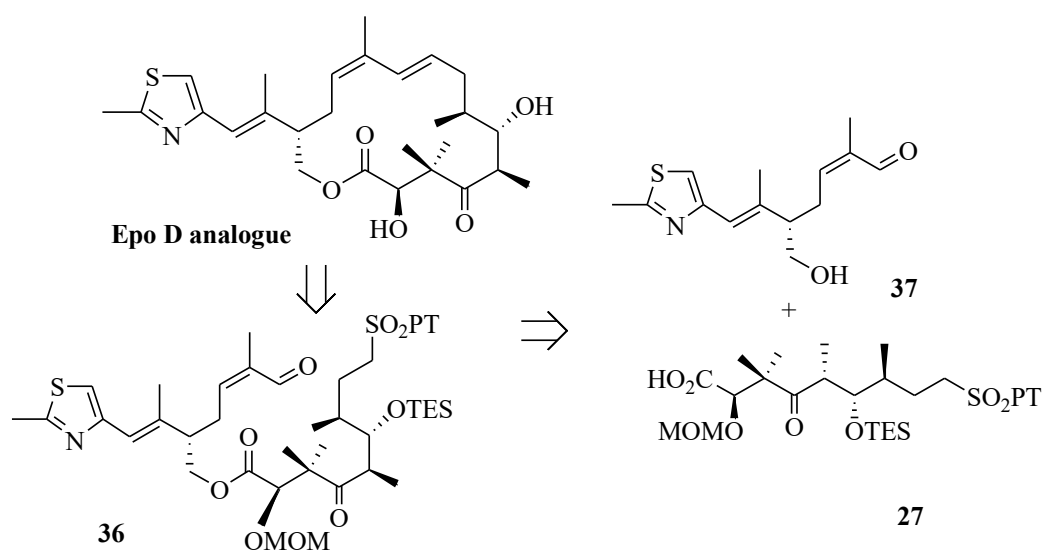
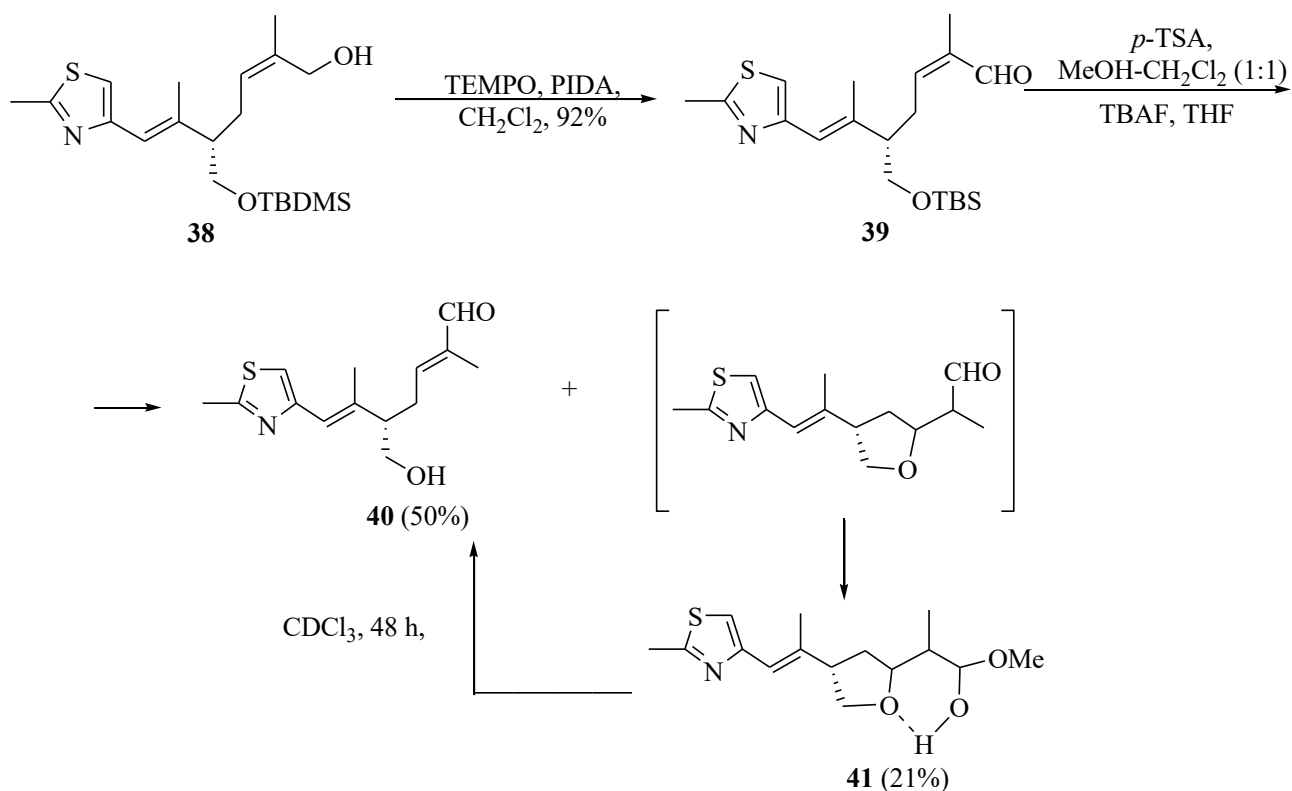
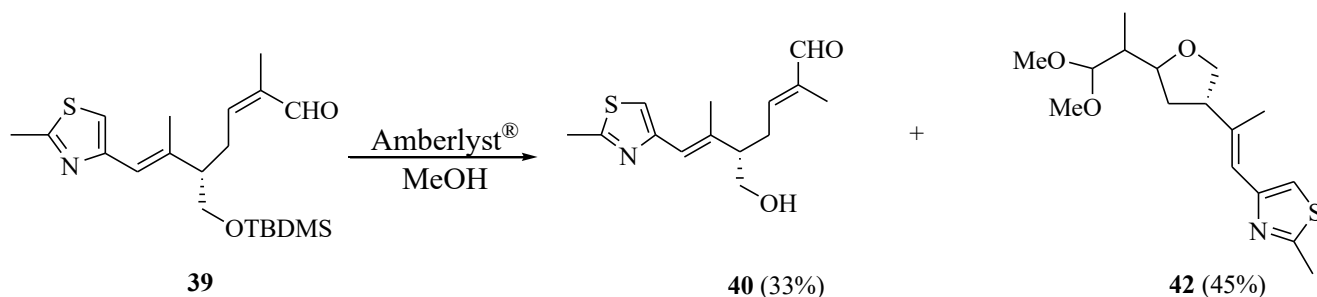


Схема 2.21

Последующая стадия деблокирования гидроксильной группы еналя **39** в MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при катализе *p*-TSA протекала, к сожалению, с изомеризацией C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>-*цис*-двойной связи. После колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> были выделены *транс*- еналь **40** и промежуточный полуацеталь предположительной структуры **41** (Схема 2.22). Видимо, в этом случае возможна некоторая стабилизация структуры полуацетала с образованием водородной связи. При этом соединение **41** полностью превращалось в *транс*- еналь **40** при выдерживании в хлороформе в течение 48 ч. Очевидно, эта реакция катализируется содержащимся в CHCl<sub>3</sub> следовым количеством HCl.



Деблокирование спирта **39** действием тетрабутиламмонийфторида привело к аналогичному результату, а в случае использования ионообменных смол Amberlyst® в MeOH наряду с *транс*-еналем **40** было выделено устойчивое производное диметилацеталя **42** (Схема 2.23).



Далее изменили последовательность проведения реакций, проведя первоначально деблокирование гидроксильной группы в соединении **38**, а затем региоселективное окисление диола **43** (Схема 2.24). В данном варианте процесс изомеризации протекал на стадии окисления с образованием неразделимой на SiO<sub>2</sub> смеси изомеров **37** и **40** в соотношении 1:1 (ЯМР<sup>1</sup>H) и промежуточного продукта предположительной структуры **44**, который также превращался в *транс*-

изомер **40** в среде хлороформа. Кроме того, в этой реакции было замечено образование незначительных количеств малополярной смеси неидентифицированных продуктов, преобладающий из которых вместо енальной функции содержал изопропенальный фрагмент. Отнесения еналей **37** и **40** с *цис*- и *транс*- конфигурацией C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> двойной связи сделано на основании данных спектров ЯМР<sup>1</sup>H по характерным различающимся сигналам альдегидных протонов. Так, сигнал альдегидного протона в случае *цис*- еналя **37** наблюдался при 10.1 м.д., в то время как у *транс*-изомера **40** – в более сильном поле при 9.4 м.д., что находится в соответствии с известными данными для аналогичных еналей [132].

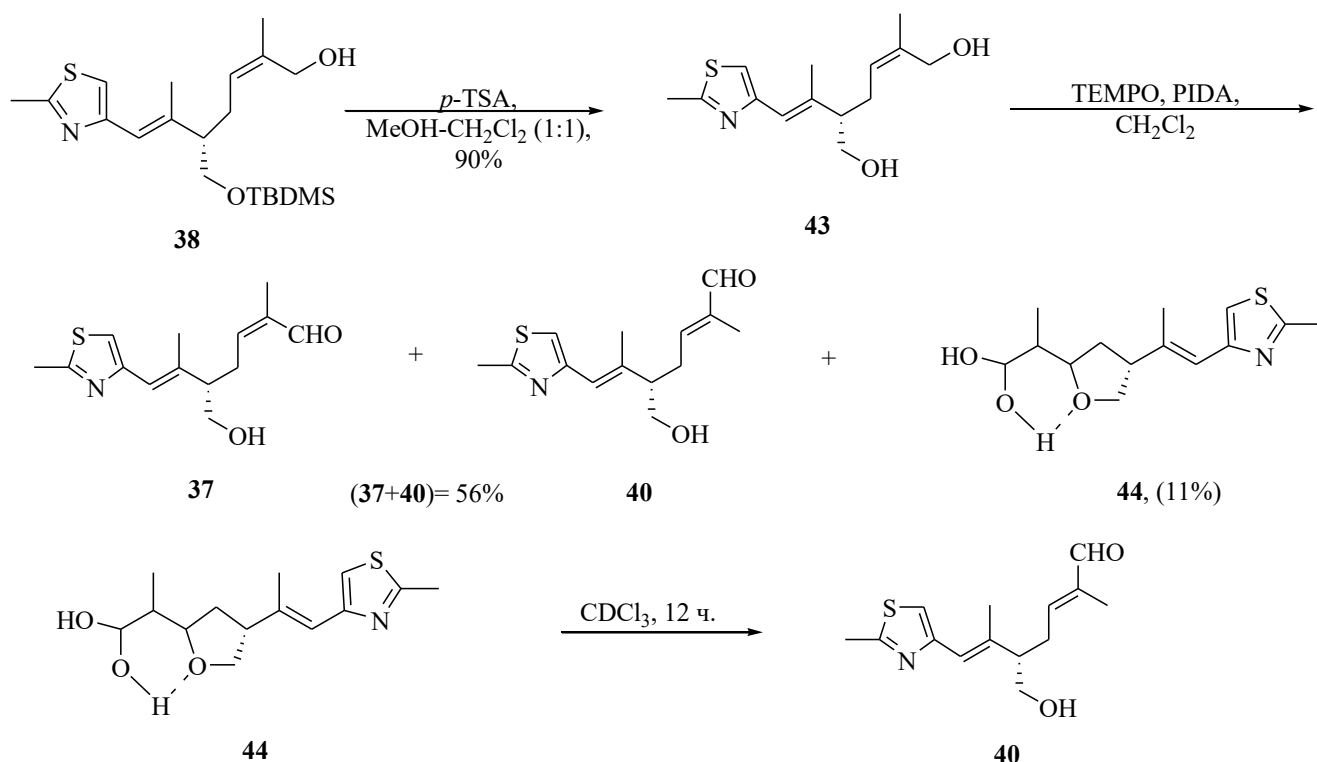


Схема 2.24

На заключительном этапе выделенную после колоночной хроматографии смесь изомеров **37** и **40** сразу же ввели в реакцию сочетания по Ямагучи с кислотой **27** (Схема 2.25). В результате были получены соответствующие изомерные эфиры **36**, **45** и побочные продукты **46**, **47**, возможные в реакции Ямагучи при использовании первичных спиртов.

Все продукты оказались легко разделимы на SiO<sub>2</sub>, и необходимый для



целевого синтеза *цис*-изомер **36** был исследован во внутримолекулярной реакции по Джулия-Кочински. Все приведенные попытки получения макроцикла не привели к ожидаемому результату. Металлорганические основания (LDA, Na-, K-HMDS), также как и катализ диазабициклоундеценом (DBU), приводили лишь к изомеризации альдегидной части молекулы с образованием *транс*- изомера. Вероятно, протекающая в условиях Джулия-Кочински *Z-E*-изомеризация в енальной части **36** с образованием неблагоприятного для макроциклизации *E*-изомера и есть одна из причин, препятствующих процессу циклизации [133].

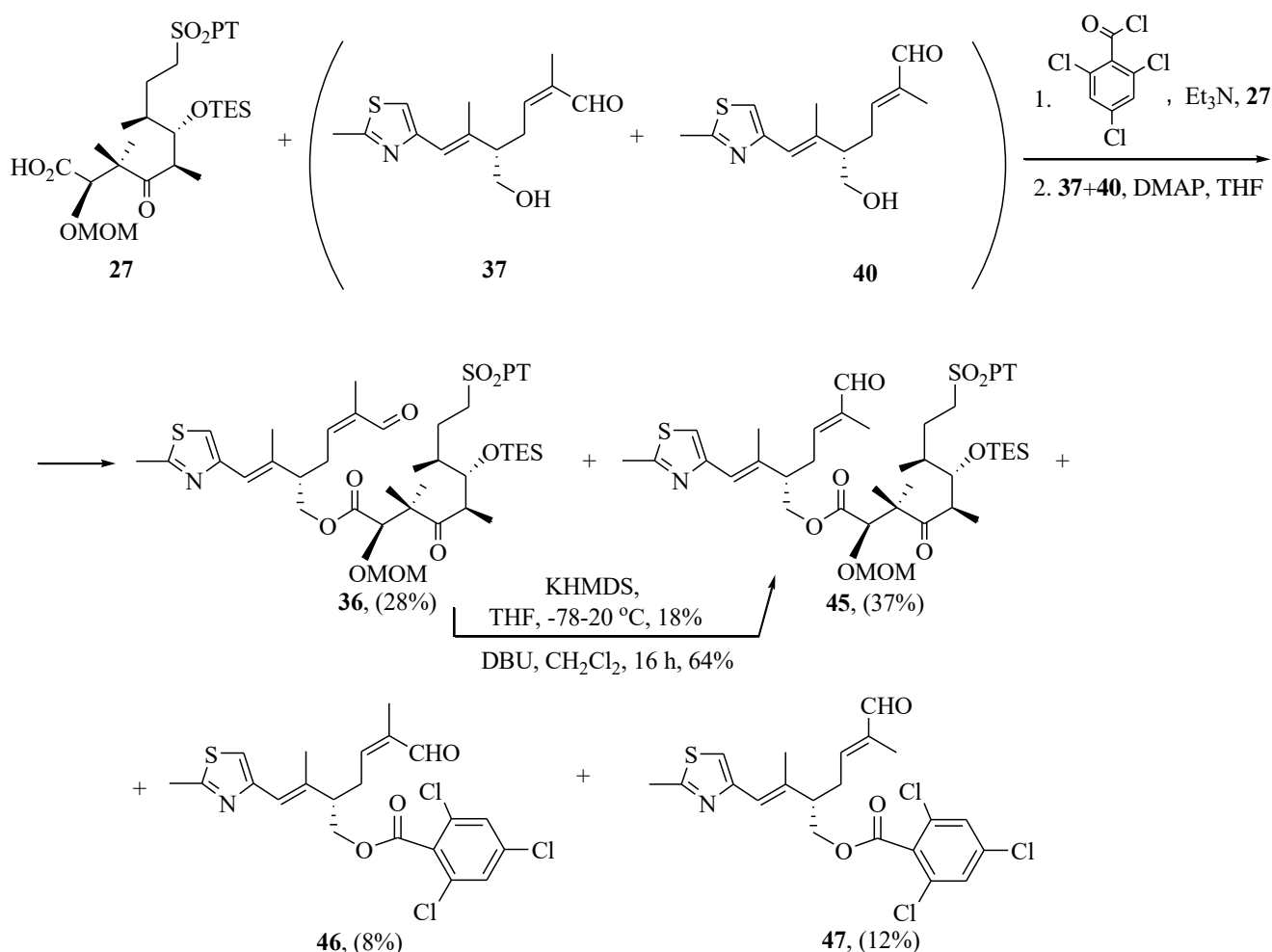


Схема 2.25

## 2.4 Метатезисное циклозамыкание с использованием катализатора Граббса 2 поколения и выход к циклическому продукту

Неблагоприятная циклозамыканию по Джулия-Кочински изомеризация во фрагменте 2-метиленаля **36** побудили на апробацию технологии Ru-

катализируемого метатезисного циклозамыкания с использованием катализатора Граббса 2 поколения (RCM).

Блок **51**, предназначенный для использования при построении верхней полусферы аналога EroD, синтезировали из *R*-(-)-карвона (Схема 2.26) через ациклическое моно-TBDMS- производное соответствующего диола – спирт **48**.

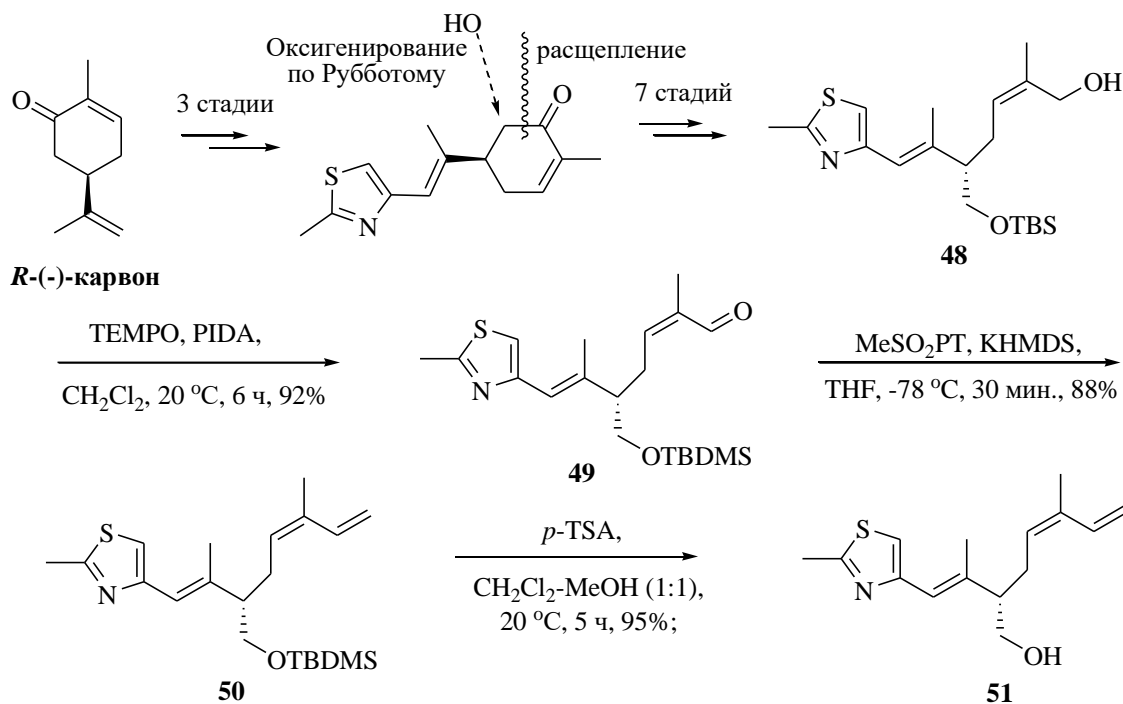


Схема 2.26

Блок **51** привлекателен прежде всего тем, что содержит стереохимически чистую «происшедшую» из *R*-(-)-карвона тризамещенную *Z*-двойную связь Ero. Далее на пути к **51** тиазолсодержащий спирт **48** ввели в реакцию TEMPO-катализируемого окисления PhI(OAc)<sub>2</sub>, и с высоким выходом получили альдегид **49**. Осуществить метилирование альдегида **49** *in situ* генерируемым метилентрифенилфосфораном не удалось. При этом, выход **50** был крайне низким, основным продуктом реакции была низкополярная смолообразная масса (предположительно промежуточные бетаины **52** [134]) (схема 2.27). Попытки преодоления активационного барьера, препятствующего превращению соединения **52** в целевой продукт **50**, дали малозначительные результаты. При длительном кипячении в бензоле степень конверсии бетаина **52** не превышала 10%. Выбранный в качестве более высококипящего растворителя толуол не дал

желаемого эффекта, предположительно из-за термической деструкции молекулы.

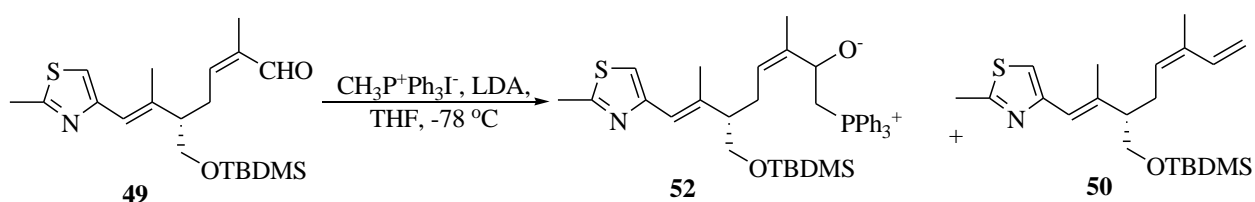


Схема 2.27

Напротив, желаемый триен **50** был получен с хорошим выходом в условиях олефинирования по Джулия-Кочински. Снятие TBDMS-защитной группы в **50** гладко протекает в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH-*p*-TSAcat., давая один из ключевых блоков **51** (схема 2.26).

Кислота **55** синтезирована из **23** (схема 2.28). Продвижение из **23** в направлении к **55** включало стадии блокировки свободной гидроксильной группы **23** в виде TES-эфира **25** и олефинирования **25** по Джулия-Кочински с ацетальдегидом. В отличие от терминальных, полученный «внутренний» *E*-алкен согласно [134, 135] должен быть менее подверженным изомеризации и ациклической полимеризации в условиях метатезиса. Далее, переход **53**→**54**→**55** выполнен без осложнений по известным методикам, кислота **55** введена в следующую стадию межмолекулярной этерификации.

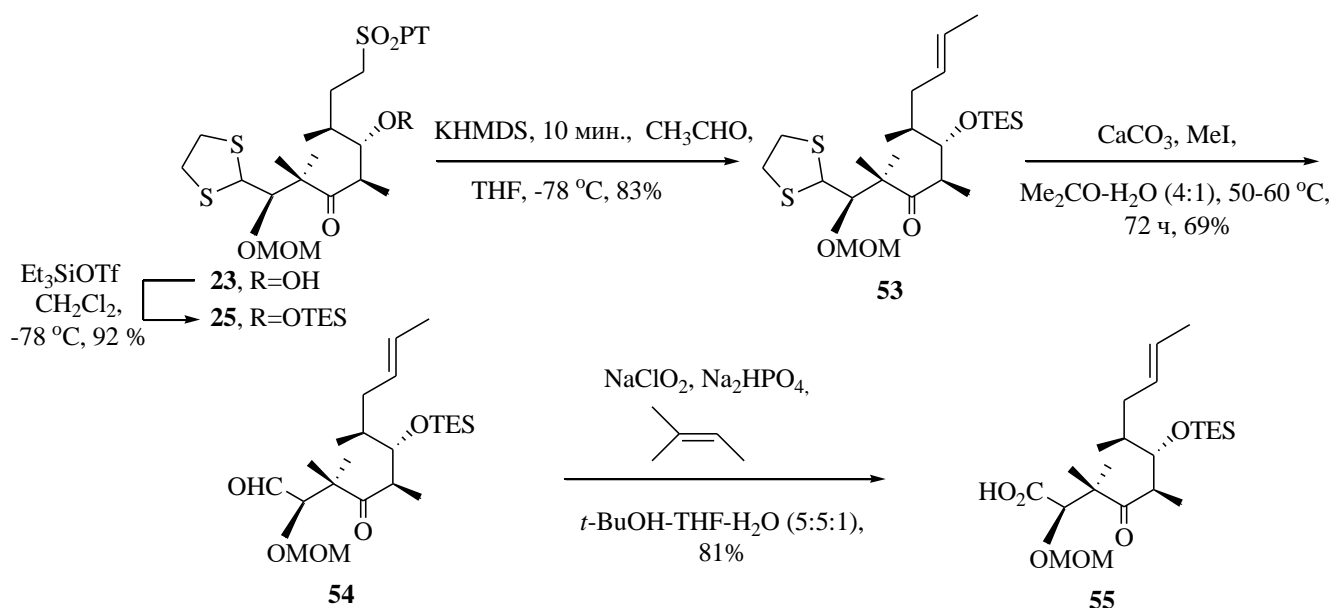


Схема 2.28

Полученные спирт **51** и кислота **55** были испытаны в стандартных условиях межмолекулярной этерификации по Ямагучи (Схема 2.29). Для активации вначале кислоту **55** обработкой 2,4,6-трихлорбензоилхлоридом в THF в присутствии Et<sub>3</sub>N превратили в смешанный ангидрид, в массу при перемешивании добавили спирт **51** и затем в течение 5 часов прикапали раствор 0.25 экв. DMAP в THF. При этом по ТСХ наблюдали образование двух соединений, которые были выделены колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>. Минорный продукт (~5%) по структуре соответствовал аутентичному образцу **57**, полученному ацилированием спирта **51** трихлорбензоилхлоридом в стандартных условиях. Выход основного продукта **56** оказался на уровне 40%.

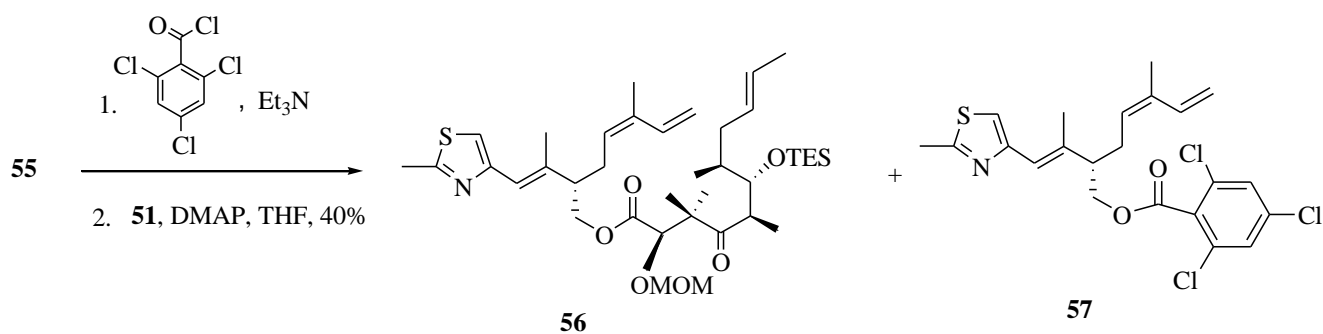


Схема 2.29

На следующей стадии эфир **56** вовлекали в ключевую RCM – реакцию с использованием Ru-катализатора Граббса 2 поколения в условиях высокого разбавления (10 мМ) и, после обработки реакционной массы, ожидаемый продукт циклизации **58** выделили с выходом 45% (схема 2.30) [136].

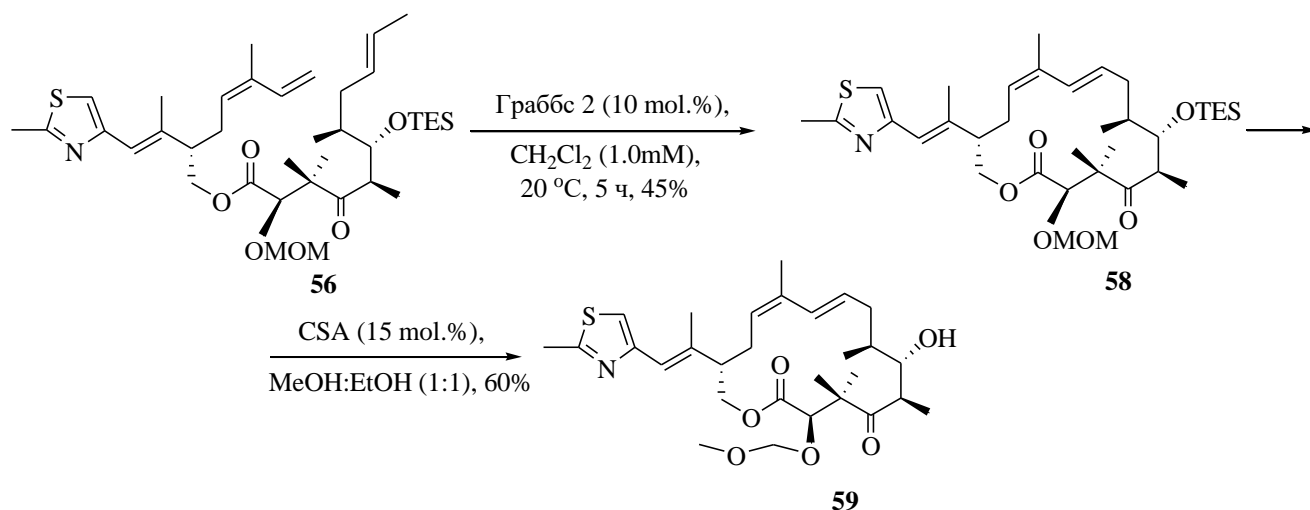


Схема 2.30 – Синтез целевой молекулы Ерo

## 2.5 Исследование противораковой активности нового аналога ЕроD

Деблокирование MOM-защитной группы в **59** оказалось затруднительным, несмотря на апробацию ряда методов [137]. Поэтому в биотестировании был испытан MOM-эфир **59**, который показал умеренную цитотоксичность в отношении испытанных линий раковых клеток (Hek293, SH-SY5Y, MCF-7, A549) (Таблица 2.2). Новый аналог эпотилона D **59** ожидаемо отличился химической стабильностью, он не претерпевал изменений даже в достаточно жестких условиях кислотного гидролиза MOM-эфиров (MeOH, H<sup>+</sup>-смолы, Δ; HCl-MeOH и др.).

Таблица 2.2 – Цитотоксичность нового аналога эпотилона D

Соединение	IC <sub>50</sub> , мкМ			
	Hek293*	SH-SY5Y**	MCF-7***	A549****
<b>59</b>	37.60 ± 1.74	46.80 ± 7.40	30.88 ± 2.00	62.59 ± 4.89 (p=0.0003)

IC<sub>50</sub> – 50% ингибирующая концентрация соединения против роста клеток. \*Hek293 – клетки эмбриональной почки, \*\*SH-SY5Y – клеточная линия нейробластомы человека, \*\*\*MCF-7 – клеточная линия рака молочной железы, \*\*\*\*A549 – эпителиальные клетки карциномы легкого.

Наблюдаемая умеренная цитотоксичность свидетельствует о том, что присутствие MOM-защитной группы в фармакологически значимом C<sup>3</sup>-гидроксиле **59** снижает цитотоксичность, видимо, этому также способствует предпринятое «глубокое» модифицирование на участке C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>.

Таким образом, разработан полный синтез нового аналога эпотилона D из R(-)-карвона в 16 стадий с общим выходом 1.1%.

## 2.6 Исследования в направлении к синтезу 12,13-азиридинил Еро В и лактамам

Как видно из данных цитотоксичности **59** (Таблица 2.2), для усиления активности, кроме «постановки» азиридинового цикла, очевидна необходимость гидролитического удаления MOM-защитной группы, а также изъятия метилена в части C<sup>15</sup>-гидроксиметилена **59**.

### 2.6.1 Синтез 2,3-азиридинилпроизводного D-карвона

Азиридины – трёхчленные N-аналоги эпоксидов – важные функциональные блоки в синтезе аминокислот, азиринов, диаминов и др. Содержащие азиридиновый фрагмент гетероциклы используются как интермедиаты в реакциях циклораскрытия, обнаруживаются в структурах ряда природных и неприродных биологически активных соединений [138].

Известно, что цитотоксичность EpoB на порядок выше, чем у таксола и он активен против таксол-резистентных линий раковых клеток. В группе Nicolaou синтезированы активные в нано- и пикомолярных концентрациях 12,13-азиридинилпроизводные (Рисунок 2.3), которые могут быть использованы в конъюгатах с антителами и фолиевой кислотой для селективной доставки цитостатика к опухолевой клетке (Таблица 2.3) [67].

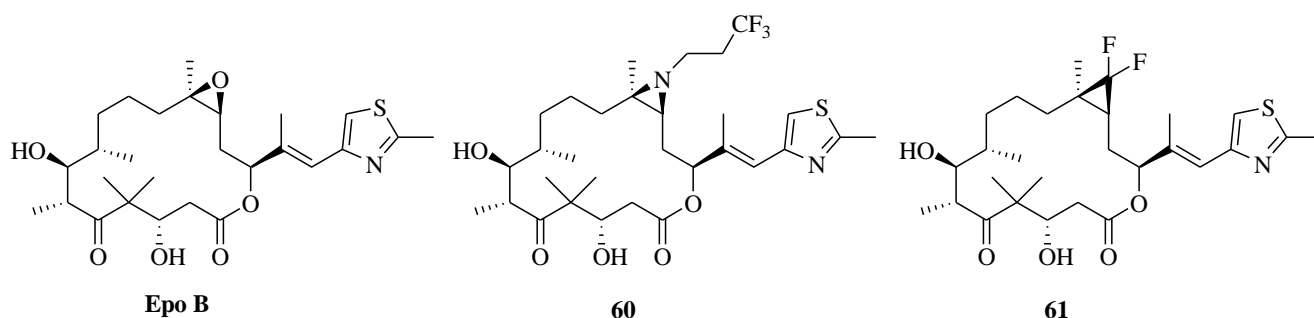


Рисунок 2.3 – EpoB, азиридиновые **60** и дифторциклопропильные **61** аналоги Epo

Таблица 2.3 – Цитотоксичность EpoB и его азиридинил- и диформетилпроизводных в отношении линий раковых клеток MES SA DXE, MES SA DX и HEK 293T

Соединение	Cell lines IC <sub>50</sub> * (nM)		
	MES SA DXE**	MES SA DX***	HEK 293T****
Epothilone B	1.49	3.63	0.33
<b>60</b>	0.01	0.03	0.001
<b>61</b>	0.10	0.19	0.02

\*IC<sub>50</sub>–50% ингибирующая концентрация соединения против роста клеток. \*\*MES SA DXE, \*\*\*MES SA DX – клеточные линии с выраженной множественной лекарственной устойчивостью, \*\*\*\*HEK 293T – клеточная линия эмбрионального рака почки человека.

В продолжение направления синтеза новых аналогов эпотилона с высокой цитотоксичностью была запланирована реализация аналогичного перехода к

высокоактивным цитостатикам азиридилил эпотилонам [67] из азиридилилкарвона **62** (Схема 2.31). Однако примеров синтеза предполагаемого исходного **62** в литературе нами не обнаружено. Из числа известных методов получения соединения **62** решили использовать метод циклозамыкания 1,2-азидоспиртов по реакции Штаудингера [139]. Этот вариант реализовали на основе легкодоступного производного карвона–эпоксида **63** [140]. Так, эпоксид **63** при нагревании в метанольном растворе  $\text{NaN}_3$ , содержащем  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , претерпевал регио- и стереоселективное раскрытие кольца с образованием вицинального азидоспирта **64**. Последний при обработке  $\text{PPh}_3$  гладко привёл к целевому азиридилилу **62** [141].

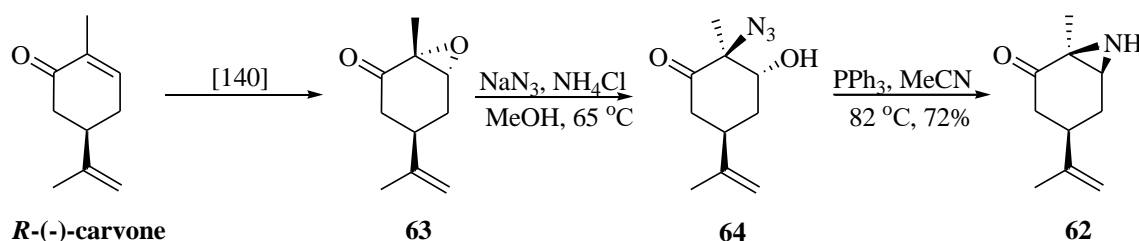


Схема 2.31

По аналогии с методом [140] предлагается следующий постадийный маршрут образования **62** (Схема 2.32). Активация эпоксида **63**  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и стерически контролируемая атака  $\text{N}_3^-$  из  $\beta$ -области молекулы приводит к азидоспирту **64**. Далее присоединением к соединению **64**  $\text{PPh}_3$  генерируется аддукт **65**, который циклозамыканием и выбросом  $\text{N}_2$  превращается в ионный интермедиат **66**, далее из которого ожидаемо выделяется  $\text{Ph}_3\text{PO}$  и  $\text{H}^+$  для протонирования  $\text{N}^-$ .

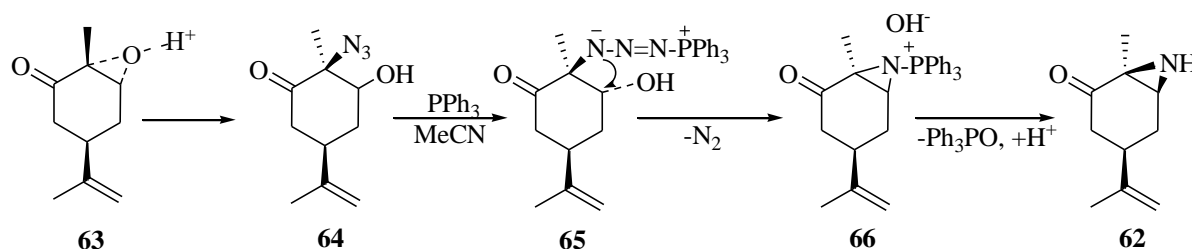


Схема 2.32

## 2.6.2 Подход к синтезу природного C<sup>11</sup>-C<sup>21</sup> блока из *R*-(-)-карвона реакцией Байера-Виллигера с надкислотами

С целью выхода к нор-спирту **67** и испытания в реакциях Байера-Виллигера (B-V) с надкислотами были приготовлены блоки **68** и **69** (Схема 2.33). Спирт **67** содержит в структуре важные составляющие – фрагментарно тризамещенную *Z*-двойную связь и корректной стереохимии гидроксинесущий хиральный центр природных эпотилонов и запланирован для использования в синтезе азиридилил аналогов эпотилона В по разработанной в [136] методике.

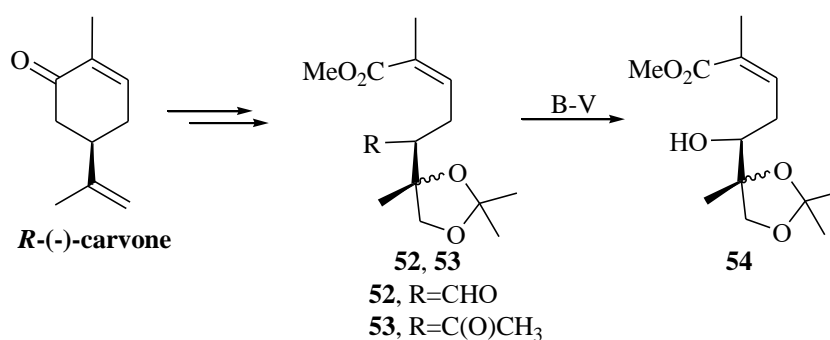


Схема 2.33

Синтез ключевого в изучении реакции B-V метилкетона **69** представлен на схеме 2.34. Здесь переход из известного альдегида **68** [123] к **69** включает стадии конденсации с MeMgI и окисления спирта **70**. Соединение **70** представлено в виде смеси четырех стереоизомеров из-за образования в гидроксинесущем центре  $\alpha,\beta$ -эпимеров в соотношении 1:1. По спектрам ЯМР <sup>1</sup>H спирта **70** диастереомерное соотношение соответствовало исходному альдегиду ( $dr = 2:1$ ) ( $dr$  – diastereomeric ratio).

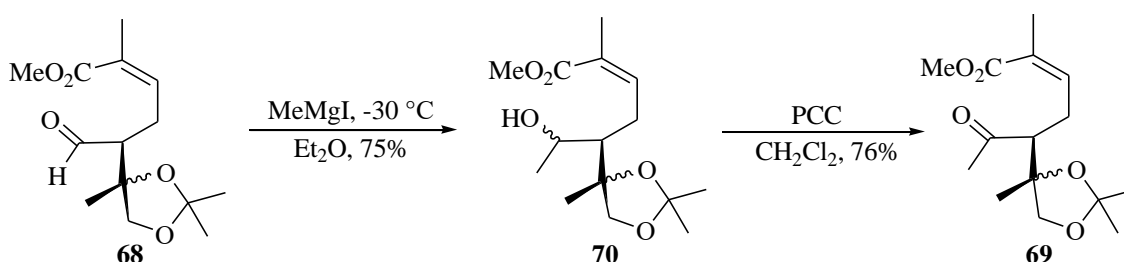


Схема 2.34



По поводу основной реакции Байера-Виллигера, отметим, что для разнотипно функционализированного блока **69** в условиях надкислотного окисления ожидаемо возможны и побочные реакции, как, например, эпоксирирование двойной связи, раскрытие диоксоланового цикла с генерированием третичного карбокатиона с последующими внутри- и межмолекулярными циклозационными превращениями и др.

Несмотря на то, что четвертичный центр в ацетонидной части **69** представлен в виде эпимерной смеси, тем не менее, это не должно было влиять на стереоселективность превращения в реакции В-В. Также не было опасений «затрагивания» двойной связи, поскольку электронообедненные двойные связи, как в **69**, могут быть проэпоксирированы лишь в специфических условиях ( $\text{H}_2\text{O}_2$ - $\text{NaOH}$ ) [142] или действием сильных окислителей [143]. Кажущийся хеморациональный переход из альдегида **68** к **67** В-В типа окислением с 1 экв. МСРВА в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  не удалось реализовать из-за образования веера продуктов и осмоления. Здесь метилкетон **69** должен был привести к более однозначным результатам. При экспериментальной проверке реакцию **69** с 1.5 экв. МСРВА в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $40\text{ }^\circ\text{C}$  проводили до израсходования метилкетона **69** (~24 ч.). После обработки реакционной массы и хроматографической очистки на  $\text{SiO}_2$  выделили соединение с близким к **69** значением  $R_f$ . Спектры нового соединения были практически сходны со спектром исходного **69**, незначительные различия указывали лишь на возможную структурную изомерию в **69**. Так, если в исходном **69** стереоизомерный состав определялся как 2:1 (по интенсивности различающихся дублетных сигналов  $\text{CH}_2\text{O}$  ацетонида), то в новом продукте это соотношение поменялось на обратное, т.е. как 1:2.

Изомерия в четвертичном центре вызвана кислотнo-катализируемой реакцией генерирования карбокатиона **A**, который обратно циклизуется с преимущественным образованием термодинамически более выгодного (*S*, *R*) ацетонида **69** с  $dr=1:2$ . Очевидно, наблюдаемая «равновесная изомерия» в условиях кислотного катализа при  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , должна протекать с преобладанием продукта термодинамического контроля (Схема 2.35).

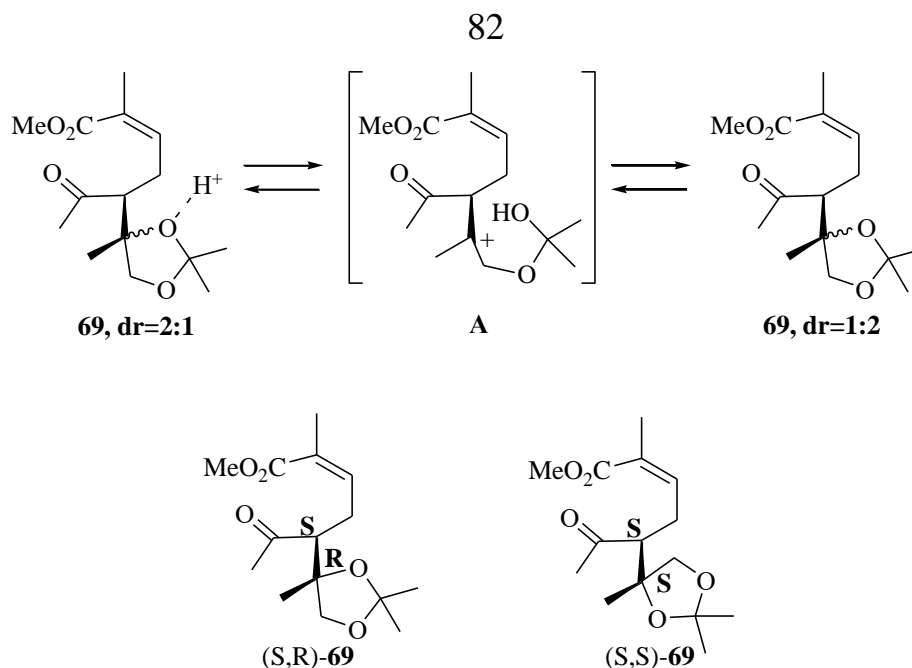


Схема 2.35

Проведен поиск наиболее стабильных конформационных состояний обоих соединений. Найдено, что энергия Гиббса (*S, R*)-**4** на 6 кДж/моль ниже (Таблица 2.4), что свидетельствует о термодинамической предпочтительности (*S, R*)-**4** структуры.

Таблица № 2.4 – Абсолютные (Хартри) и относительные (кДж/моль) величины термодинамических потенциалов (энтальпия  $H^\circ_{298}$ , свободная энергия Гиббса  $G^\circ_{298}$ ) и заселенности изомеров

Изомер	$H^\circ_{298}$	$G^\circ_{298}$	$\Delta H^\circ_{298}$	$\Delta G^\circ_{298}$
<i>S,S</i> -	-961.630986	-961.705737	2.99	6.05
<i>S,R</i> -	-961.632124	-961.708040	0.00	0.00

Далее изучены реакции **69** в системах МСРВА-АсОНа/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H (Схема 2.36). Для подавления кислотно-катализируемой изомеризации ацетонида **69** реакцию Байера-Виллигера провели в системе МСРВА-АсОНа. При этом, однако, был выделен с умеренным выходом эпоксид **71**.

Обнадеживающие результаты получены в реакции **69** с трифторнадуксусной кислотой, приготовленной согласно методке [144]. В реакции эквимольных количеств **69** и трифторнадуксусной кислоты происходило быстрое

израсходование **69** с образованием смеси продуктов. После очистки колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> удалось выделить основной лактон **72**, который содержит необходимые для последующей работы группы и функции, хиральный центр также соответствует таковому эпоксилонового C-15. Указанная в **72** стереохимия четвертичного центра принята на основании расчетных данных для эписмера с минимальной энергией образования. По сути **72** – это предшественник в формировании ключевого тиазолсодержащего блока Еро **73**.

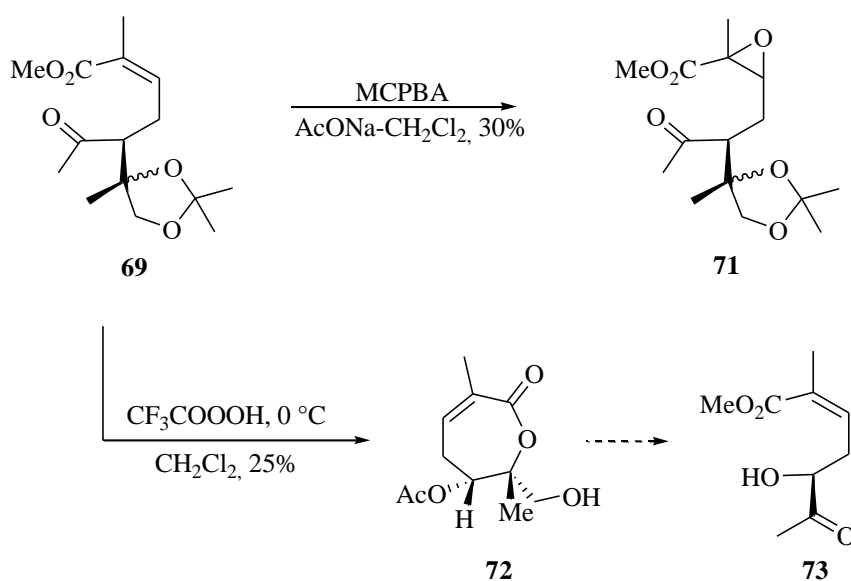


Схема 2.36

Приведенное на схеме 2.36 превращение метилкетона **69** в лактон **72** однозначно представляет синтетический интерес. В условиях опыта, содержащаяся в трифторнадуксусной кислоте трифторуксусная кислота катализирует реакцию В-В по кетогруппе и промотирует раскрытие диоксоланового цикла **69** (Схема 2.37), при этом генерируемый карбокатион А «захватывает» электронную пару одного из атомов метоксикарбонильной группы, завершая тем самым процесс лактонизации и образования **72**.

Структура **72** установлена с помощью данных квантово-химических расчетов и 2D спектров ЯМР.

Так в спектре NOESY соединения **72** наблюдаются кросс-пики между метиновым протоном H<sup>3</sup> (δ<sub>H</sub> 4.42 м.д.) и метильной группой при C<sup>2</sup> (δ<sub>H</sub> 1.21 м.д.), что указывает на их *син*-ориентацию и подтверждает относительную

стереоконфигурацию лактона **72** (Рисунок 2.4). В принятии указанной конфигурации четвертичного центра **72** также учтены расчетные данные. Здесь более стабильный (*S, R*)-изомер **69** (заселенность 0.92), после протонирования в диоксолановом цикле и промежуточного образования катиона **B** генерирует плоский карбокатион **A** (Схема 2.37).

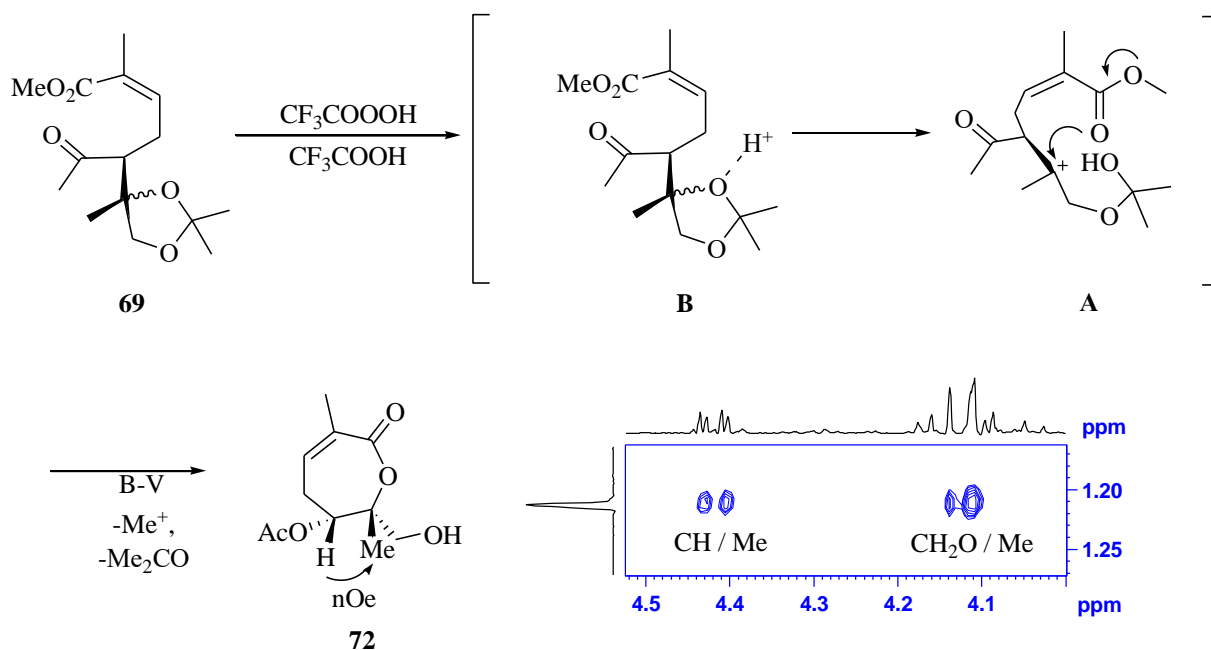


Схема 2.37

Атака нуклеофильного атома на карбокатион **A** возможна только с одной стороны (Рисунок 2.5 (а)), поскольку с противоположной стороны реакционного центра экранируется ацетильной группой и гидроксилсодержащим заместителем, образовавшимся при раскрытии диоксоланового фрагмента. В то же время, интермедиат **A** имеет несколько одинарных связей, низкоэнергетическое вращение вокруг которых обеспечивает благоприятную ориентацию карбонильного атома кислорода сложноэфирной группы по отношению к карбокатиону. Образование С-О связи приводит к семичленному лактону **72** [145].

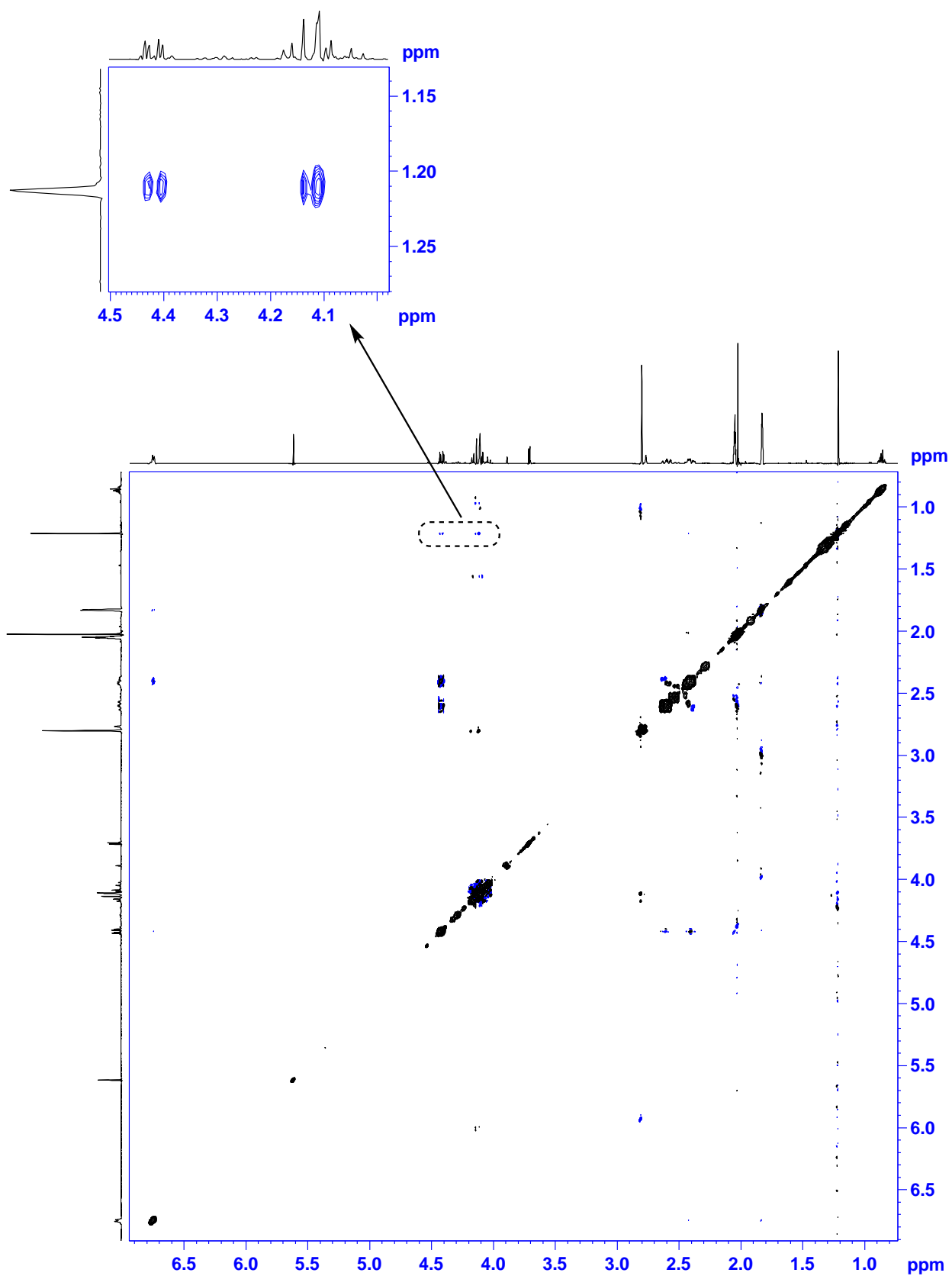
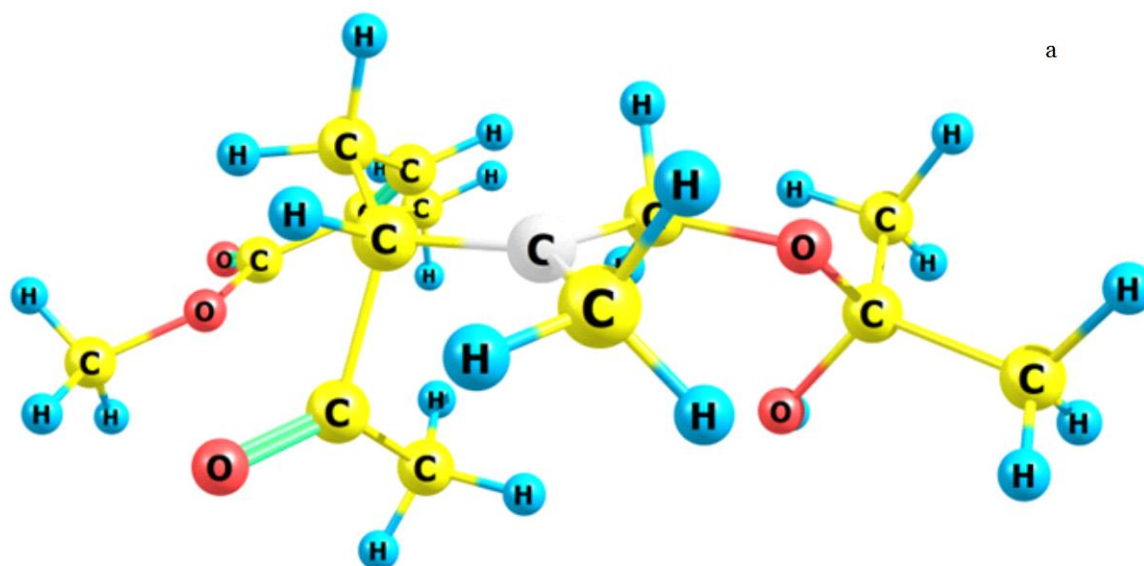
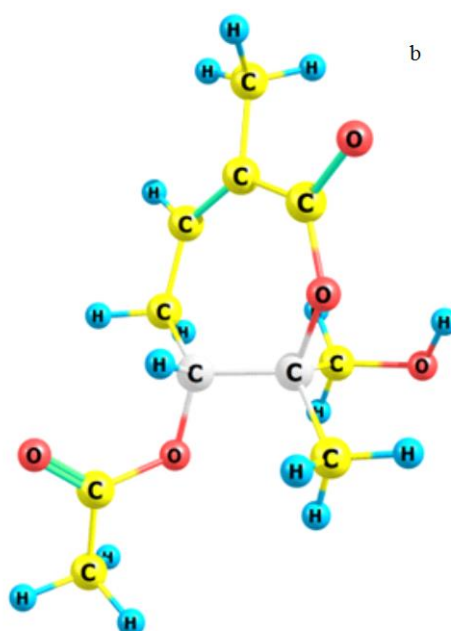


Рисунок 2.4 – NOESY спектры соединения **72**



Карбокатион А (а)

*(R, R)*-71 (b)Рисунок 2.5 – Структуры карбокатиона А(а) и *(R,R)*-72 (b)

### 2.6.3 Синтез нового ключевого блока для иксабепилона из *R*-(-)-карвона

В плане разработки альтернативных вариантов использования соединения **74** в синтезе Еро поставили целью получение хирального блока для иксабепилона (Схема 2.38).

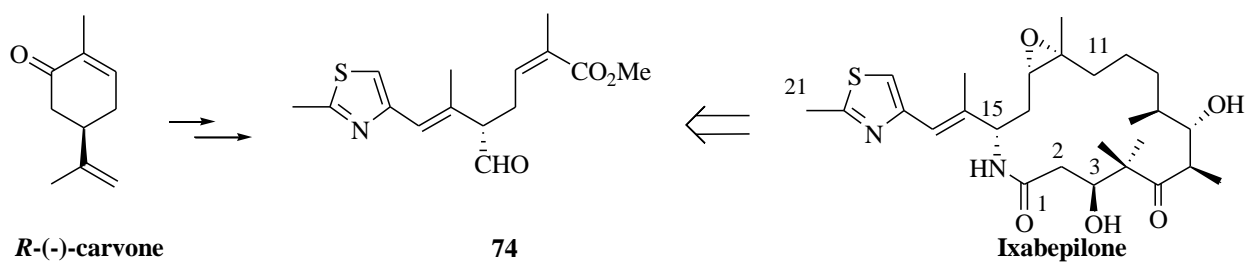


Схема 2.38

На пути к получению аминсодержащего фрагмента **77** исследовали возможность замены карбонильной группы на амин в альдегиде **73**, используя перегруппировку Курциуса (Схема 2.39) [146].

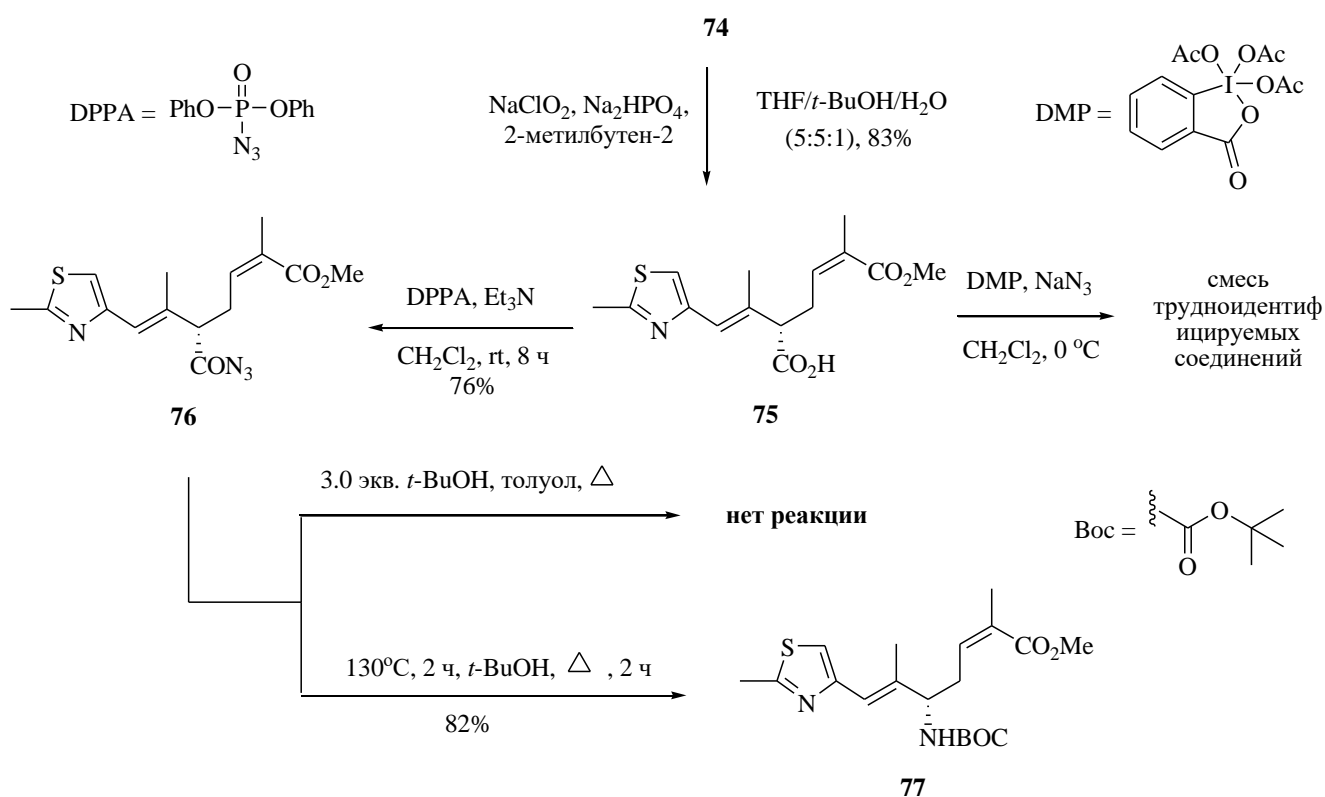


Схема 2.39

Для получения необходимого ацилазида **76** альдегид **73** выдерживали в системе Десс-Мартина периодинан +  $\text{NaN}_3$  [147]. Однако реакция протекала неселективно с образованием смеси трудно идентифицируемых соединений, поэтому синтез соединения **76** был осуществлен в 2 стадии. Сначала альдегид **73** ввели в реакцию окисления по Пиннику [148] с получением кислоты **75**, которую затем обработали дифенилфосфорилиазидом (DPPA) в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  в хлористом метиле. В результате удалось получить ацилазид **76** с выходом 76%.

Далее полученное соединение испытали в условиях перегруппировки Курциуса. Реакцию проводили по методике, предполагающей получение Вос-блокированного амина (толуол, *трет*-бутанол, кипячение) [147].

К сожалению, в данных условиях реакция не протекала даже при длительном времени выдерживания в течение 16 ч. Превращение все же удалось осуществить, несколько изменив условия проведения эксперимента. Концентрированный ацилазид **76** сначала нагревали на силиконовой бане до 130 °С течение 2 ч, после чего, охладив реактор до 80 °С, добавляли *t*-BuOH, полученную смесь выдерживали при кипячении в течение 2 ч. После удаления *трет*-бутанола и очистки остатка на SiO<sub>2</sub> получили целевое соединение **77** с выходом 82%. Вероятно, нагревание вещества без растворителя до 130 °С позволило достичь энергии активации лимитирующей стадии – перегруппировки ацилазида **76** в промежуточный изоцианат с выделением молекулы азота. Далее взаимодействие образовавшегося интермедиата с *t*-BuOH привело к образованию продукта **77** [149]. Соединение **77** представляет собой Вос-блокированный C<sup>11</sup>-C<sup>21</sup> фрагмент иксабепилона.

Таким образом, в данной работе на основе доступных хиральных соединений получены блоки для синтеза 12,13-азиридилилпроизводных и макролактамов топологии природного эпотилона В. Выполнен полный синтез нового C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>-модифицированного C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>-дегидроаналога эпотилона D в 16 стадий из *R*-(-)-карвона с общим выходом 1.1%.



### ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре «Bruker AM-300» [300 ( $^1\text{H}$ ) и 75.47 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] и «Bruker AVANCE-500» (Германия) [500.13 ( $^1\text{H}$ ) и 125.77 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] для растворов веществ в  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ . В спектрах ЯМР $^1\text{H}$  и ЯМР $^{13}\text{C}$  за внутренний стандарт принято значение сигналов  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.27 и 2.09 м.д.) и ( $\delta_{\text{C}}$  77.00 и 28.83 м.д.) соответственно. Масс-спектры ионизации электрораспылителем (ИЭР, ESI) и химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД, APCI) были получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu, шприцевой ввод образца, элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 95/5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и –3.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250 °С. Температура нагревателя 200 °С, температура испарителя 230 °С. Скорость потока небулирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 и 2.5 л/мин соответственно для ИЭР и ХИАД. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и фосфорно-молибденовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120-150 °С. Для колоночной хроматографии применяли  $\text{SiO}_2$  марки «Lancaster» (England). Оптическое вращение измерены на поляриметре «Perkin-Elmer 341 M» (США). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA 3000» (Италия). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [150].

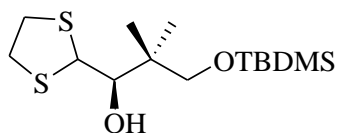
#### 3.1 Описание экспериментов к разделу 2.1

##### *One-pot* процедура получения соединения 2.

К 2.0 г (14.6 ммоль)  $\text{ZnCl}_2$  добавляли 15 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  при перемешивании в атмосфере аргона. После растворения приливали 25 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , смесь охлаждали до 0 °С, добавляли по каплям раствор 3.0 г (12.2 ммоль) лактола **6** в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,

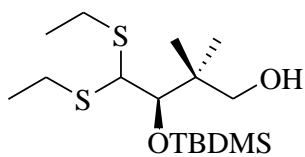
затем вводили по каплям 2.6 мл (36.6 ммоль) EtSH. Температуру реакционной массы повышали до комнатной, перемешивали 2 ч, охлаждали до 0 °С, добавляли по каплям 3.1 мл (36.6 ммоль) этандитиола, перемешивали 8 ч, после чего приливали насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl. Слои разделяли, водный слой обрабатывали Et<sub>2</sub>O (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме. Остаток растворяли в 50 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, добавляли 1.44 г (21.2 ммоль) имидазола и 0.59 г (4.8 ммоль) диметиламинопиридина, затем реакционную массу охлаждали до 0 °С, вводили порциями 1.74 г (11.5 ммоль) TBDMSCl. Температуру реакционной массы повышали до комнатной, перемешивали 8 ч, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> упаривали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 20:1). Выход спирта **2** 2.99 г (76% в расчете на лактол **6**). Индивидуальные соединения (**7-9**) выделяли и охарактеризовывали в ходе постадийного получения соединения (**2**).

**(1R)-3-Третбутилдиметилсилилокси-1-(1,3-дителиолан-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол (2)**. Светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} -19.5$ , (*c* 1.87, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3471, 2955, 2929, 2857, 1472, 1251, 1095, 848, 837, 776. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.06 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 0.90 с (9H, 3CH<sub>3</sub>), 0.92 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.10-3.18 м (2H, CH<sub>2</sub>S), 3.25-3.31 м (2H, CH<sub>2</sub>S), 3.35-3.40 м (2H, C<sup>3</sup>H, OH), 3.51-3.54 м (1H, C<sup>3</sup>H), 3.70-3.73 м (1H, C<sup>1</sup>H), 4.86 д (1H, SCH, *J* 2.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: -5.7, 18.2, 20.6, 22.2, 25.8, 38.4, 39.4, 39.9, 55.6, 71.2, 79.9. Найдено, %: C, 52.22; H, 9.40; S, 19.81; Si, 8.64. C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si. Вычислено, %: C, 52.12; H, 9.37; S, 19.88; Si, 8.71; O, 9.92. *M* 322.60.

**(3R)-3-Третбутилдиметилсилилокси-4,4-бисэтилтио-2,2-диметилбутан-1-ол (7)**. Светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} -77.4$ , (*c* 1.70, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>:

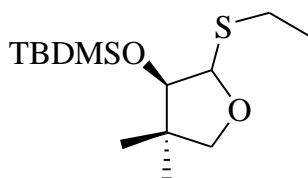


3440, 2960, 2929, 1472, 1253, 1101, 837, 777. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.12 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 с (9H, 3CH<sub>3</sub>), 1.00 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.25-1.31 м (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.50-2.57 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.65-2.76 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.46-3.58 м (2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 3.87 с (1H, C<sup>3</sup>H), 4.03 с (1H, C<sup>4</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.:

-5.1, 14.2, 14.5, 18.5, 22.8, 24.6, 25.9, 26.3, 27.1, 40.5, 53.8, 67.9, 84.5. Найдено, %: С, 54.41; Н, 10.17; S, 18.15; Si, 8.01.  $C_{16}H_{36}O_2S_2Si$ . Вычислено, %: С, 54.49; Н, 10.29; S, 18.18; Si, 7.96; O, 9.07.  $M$  352.67.

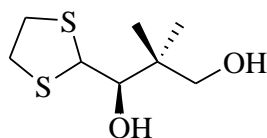
**(3R)-3-Третбутил[2-этилтио-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-**

**ил]оксидиметилсилан (8).** Светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20}$  -89.8, ( $c$  2.80,  $CH_2Cl_2$ ).



ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2958, 2930, 1472, 1464, 1258, 1251, 1127, 1038, 866, 838, 777. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.08 с (3H,  $CH_3$ ), 0.13 с (3H,  $CH_3$ ), 0.91 с (9H,  $3CH_3$ ), 1.02 с (6H,  $2CH_3$ ), 1.30 т (3H,  $CH_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 2.63-2.69 м (2H,  $CH_2S$ ), 3.51-3.69 м (3H,  $C^3H$ ,  $C^5H_2$ ), 4.89 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  4.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д: -4.9, -4.1, 15.1, 18.1, 19.8, 23.4, 25.7, 25.8, 42.4, 77.9, 85.0, 90.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 292 (31)  $[M+H]^+$ , 231 (100).  $M$  290.54. Найдено, %: С, 57.93; Н, 10.33; S, 10.93; Si, 9.61.  $C_{14}H_{30}O_2SSi$ . Вычислено, %: С, 57.88; Н, 10.41; S, 11.04; Si, 9.67; O, 11.01.

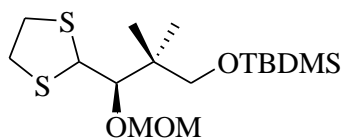
**(1R)-1-(1,3-Дитиолан-2-ил)-2,2-диметилпропан-1,3-диол (9).** Бесцветные



кристаллы,  $t_{пл}$ =64-65 °С,  $[\alpha]_D^{20}$  -24.8, ( $c$  0.96,  $CH_2Cl_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3394, 2960, 2929, 1472, 1423, 1388, 1278, 1072, 1041. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.94 с (3H,  $CH_3$ ), 0.97 с (3H,  $CH_3$ ), 2.69 уш.с (1H, OH), 3.13-3.30 м (5H,  $2CH_2S$ , OH), 3.30-3.54 м (2H,  $C^3H_2$ ), 3.70 уш.с (1H,  $C^1H$ ), 4.82 д (1H, SCH,  $J$  2.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д: 19.6, 22.6, 38.4, 39.5, 39.6, 55.6, 71.3, 79.8. Найдено, %: С, 46.02; Н, 7.70; S, 30.64.  $C_8H_{16}O_2S_2$ . Вычислено, %: С, 46.12; Н, 7.74; S, 30.78; O, 15.36.  $M$  208.34.

**(5R)-5-(1,3-Дитиолан-2-ил)-6,6,9,9,10,10-гексаметил-2,4,8-триоксо-9-**

**силаундекан (10).** К раствору 2.0 г (6.20 ммоль) спирта **2** в 30 мл  $CH_2Cl_2$  при

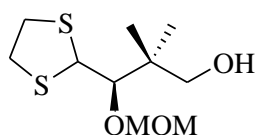


перемешивании в атмосфере аргона добавляли 6.5 мл (37.2 ммоль) диизопропилэтиламина, охлаждали до 0°С, затем добавляли по каплям раствор 1.4 мл (18.6 ммоль) метоксиметилхлорида. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 16 ч, после чего смесь упаривали, концентрировали на вакууме, остаток

хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир-EtOAc, 50:1). Выход 2.05 г (90%), светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +26.3$ , ( $c$  1.67,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2955, 2928, 2857, 1472, 1257, 1251, 1150, 1096, 1037, 1023, 852, 837, 776. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.03 с (6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 0.89 с (9H, 3 $\text{CH}_3$ ), 0.94 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.10-3.15 м (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.24-3.33 м (3H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 3.43-3.45 м (4H,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 3.75 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  3.1 Гц), 4.80 д (1H,  $\text{CHOMe}$ ,  $J$  6.6 Гц), 4.87 д (1H,  $\text{SCH}$ ,  $J$  3.1 Гц), 4.91 д (1H,  $\text{CHOMe}$ ,  $J$  6.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: -5.6, 18.2, 21.2, 21.8, 25.9, 38.3, 38.9, 40.9, 54.7, 56.6, 69.8, 84.6, 99.8. Найдено, %: C, 52.46; H, 9.30; S, 17.57; Si, 7.58.  $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$ . Вычислено, %: C, 52.41; H, 9.35; S, 17.49; Si, 7.66; O, 13.09.  $M$  366.66.

**(3R)-3-(1,3-Дитиолан-2-ил)-3-метоксиметокси-2,2-диметилпропан-1-ол**

**(11).** К раствору 1.6 г (4.36 ммоль) соединения **10** в 30 мл тетрагидрофурана при

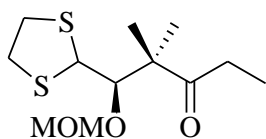


перемешивании в атмосфере аргона добавляли по каплям раствор 6.5 мл (6.54 ммоль) тетрабутиламмонийфторида.

Реакционную массу перемешивали в течение 8 ч, после чего добавляли насыщенный раствор  $\text{NaCl}$ , органический слой отделяли, водный слой обрабатывали EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали, остаток хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход 1.03 г (94%), светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +64.7$ , ( $c$  2.18,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3473, 2960, 2929, 1715, 1466, 1278, 1149, 1094. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.86 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.08-3.27 м (5H, 2 $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 3.45 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  11.3 Гц), 3.77 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  3.3 Гц), 4.73 д (1H,  $\text{CHOMe}$ ,  $J$  6.8 Гц), 4.79 д (1H,  $\text{SCH}$ ,  $J$  3.3 Гц), 5.09 д (1H,  $\text{CHOMe}$ ,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 19.7, 23.2, 38.6, 38.9, 40.5, 54.4, 56.7, 70.0, 85.9, 100.5. Найдено, %: C, 47.51; H, 8.11; S, 25.49.  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: C, 47.59; H, 7.99; S, 25.41; O 25.41.  $M$  252.40.

**(1R)-1-(1,3-дитиолан-2-ил)-1-метоксиметокси-2,2-диметилпентан-3-он**

**(12).** К раствору 0.76 мл (8.89 ммоль) оксалил хлорида в 25 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $-60$  °C при перемешивании добавляли по каплям раствор 1.26 мл (17.8 ммоль) диметилсульфоксида в 3.0 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , перемешивали 10 мин при  $-60$  °C,



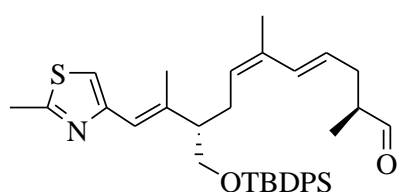
охлаждали до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , добавляли по каплям раствор 1.12 г (4.44 ммоль) спирта **11** в 5.0 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , перемешивали 15 мин при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , охлаждали до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , добавляли по каплям 3.1 мл (22.2 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ , перемешивали 10 мин при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Температуру реакционной массы повышали до комнатной, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$ , насыщали  $\text{NaCl}$ , органический слой отделяли, водный слой обрабатывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме. Остаток растворяли в 30 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ , охлаждали до  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , добавляли медленно по каплям 4.44 мл (8.89 ммоль) 2М раствора этилмагнийбромида в  $\text{Et}_2\text{O}$ , перемешивали 1 ч при  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Затем добавляли насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , органический слой отделяли, водный слой обрабатывали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме. Остаток вновь ввели в реакцию окисления по Сверну в условиях, аналогичных описанным выше для окисления спирта **11**. Полученный продукт хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир- $\text{EtOAc}$ , 6:1). Выход 0.84 г (68% в расчете на спирт **11**), светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +66.4$ , ( $c$  1.76,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2972, 2935, 1695, 1152, 1095, 1023, 973. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 1.01 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.12 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42-2.51 м (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 2.64-2.74 м (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 2.99-3.25 м (4H,  $2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.40 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  7.0 Гц), 4.45 д (1H,  $\text{SCH}$ ,  $J$  7.0 Гц), 4.77 д (1H,  $\text{CHOMe}$ ,  $J$  6.3 Гц), 4.91 д (1H,  $\text{CHOMe}$ ,  $J$  6.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 7.9, 19.2, 24.5, 31.2, 37.9, 38.1, 52.3, 55.8, 56.7, 87.2, 99.5, 214.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 279 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $M$  278.43. Найдено, %: С, 51.65; Н, 7.89; S, 22.91.  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: С, 51.76; Н, 7.96; S, 23.03; O, 17.24.

### 3.2 Описание экспериментов к разделу 2.2

**Общая методика получения альдегидов (15) и (17).** Раствор спирта (0.4 ммоль),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (0.6 ммоль) и 10%-мольн.  $\text{TEMPO}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемешивали при комнатной температуре до израсходования исходного спирта ( $\sim 12$  ч, контроль

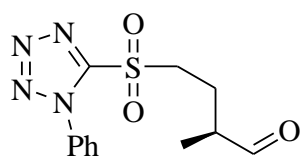
методом ТСХ). Раствор упаривали и остаток хроматографировали на колонке с SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 8:1).

**(2S,4E,6Z,9S,10E)-9-{-[трет-Бутил(дифенил)силил]окси}-2,6,10-триметил-11-(2'-метил-1',3'-тиазол-4'-ил)ундека-4,6,10-триеналь (15).** Выход



92%, желтая маслянистая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +4.9$ , (*c* 0.51, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2959, 2930, 2857, 1727, 1428, 1112, 702, 505. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 1.06 уш.с (12H, CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.76 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.84-1.87 м (1H, C<sup>8</sup>H), 1.93 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.17-2.29 м (2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>8</sup>H), 2.41-2.56 м (3H, C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H, C<sup>9</sup>H), 2.70 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.6-3.75 м (2H, CH<sub>2</sub>OSi), 5.26 т (1H, C<sup>7</sup>H, *J* 7.0 Гц), 5.56-5.61 м (1H, C<sup>4</sup>H), 6.35 с (1H, C<sup>11</sup>H), 6.52 д (1H, C<sup>5</sup>H, *J* 14.7 Гц), 6.84 с (1H, =CHS), 7.38 уш.с (6H, Si(Ph)<sub>2</sub>), 7.67 уш.с (4H, Si(Ph)<sub>2</sub>), 9.65 с (1H, HC=O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 8.3, 11.9, 14.3, 14.4, 15.8, 22.0, 22.6, 29.3, 41.6, 47.2, 61.0, 109.9, 115.4, 121.2, 122.7, 124.7, 127.2, 128.7, 130.6, 135.7, 148.4, 159.1, 199.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 573 (12) [M+H]<sup>+</sup>, 501 (100). *M* 571.89. Найдено, %: C, 73.38; H, 8.01; N, 2.36; S, 5.66; Si, 4.80. C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>SSi. Вычислено, %: C, 73.51; H, 7.93; N, 2.45; S, 5.61; Si, 4.91; O 5.60.

**(2S)-2-Метил-4-[(1'-фенил-1'H-тетразол-5'-ил)сульфонил]бутаналь (17).**

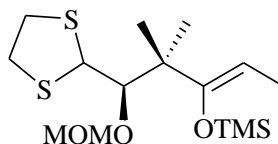


Выход 88 %, желтая маслянистая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} -28$ , (*c* 1.56, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2967, 2917, 2849, 1723, 1498, 1341, 1152, 765, 690. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 1.24 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 2.01-2.08 м (1H, C<sup>3</sup>H), 2.29-2.36 м (1H, C<sup>3</sup>H), 2.63-2.70 м (1H, C<sup>2</sup>H), 3.72-3.89 м (2H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 7.62 уш.с (3H, Ph), 7.67-7.70 м (2H, Ph), 9.65 с (1H, HC=O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 13.5, 22.7, 44.4, 53.6, 125.0, 129.7, 131.5, 132.9, 153.2, 202.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 295 [M+H]<sup>+</sup>. *M* 294.33. Найдено, %: C, 49.10; H, 4.88; N, 18.96; S, 10.83. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C, 48.97; H, 4.79; N, 19.04; S, 10.89; O 16.31.

### 3.3 Описание экспериментов к разделу 2.2.1

#### (6R)-6-(1'3'-Дитиолан-2-ил)-4-этилиден-2,2,5,5-тетраметил-3,7,9-

триокса-2-силадекан (**21**). К раствору 0.2 мл (1.44 ммоль) (*i*-Pr)<sub>2</sub>NH в 20 мл



тетрагидрофурана при  $-78^{\circ}\text{C}$  при перемешивании добавляли по каплям 1.0 мл (1.44 ммоль) 1.5 н. раствора *n*-BuLi в гексане, перемешивали 30 мин при  $-10^{\circ}\text{C}$ , охлаждали до

$-78^{\circ}\text{C}$ , добавляли по каплям раствор 0.2 г (0.72 ммоль) кетона **12** в 2 мл тетрагидрофурана. Реакционную массу перемешивали при  $-60^{\circ}\text{C}$  в течение 1.5 ч, охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , добавляли по каплям 0.27 мл (2.16 ммоль) триметилхлорсилана, перемешивали 30 мин., после чего добавляли насыщенный раствор NaCl, органический слой отделяли, водный слой обрабатывали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 10:1).

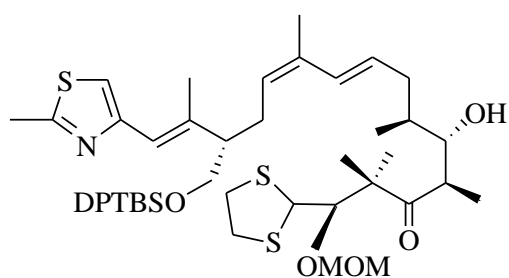
Выход 0.21 г (84%), светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +22.6$ , (*c* 0.59, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2957, 1318, 1252, 1153, 1075, 1039, 1026, 896, 844, 368. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.24 с (9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.08 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц), 3.07-3.14 м (2H, SCH<sub>2</sub>), 3.20-3.25 м (2H, SCH<sub>2</sub>), 3.43 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 д (1H, C<sup>6</sup>H, *J* 2.6 Гц), 4.68-4.76 м (3H, MeOCH<sub>2</sub>, SCHS), 4.94-4.96 м (1H, =CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.2, 11.8, 21.0, 25.3, 38.2, 39.1, 54.8, 56.6, 84.4, 99.4, 100.8, 155.9. Найдено, %: C, 51.44; H, 8.53; S, 18.15; Si, 7.94. C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si. Вычислено, %: C, 51.38; H, 8.62; S, 18.29; Si, 8.01; O 13.69. *M* 350.61.

#### Общая методика проведения реакции альдольной конденсации.

К охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$  раствору (1*R*)-1-(1',3'-дитиолан-2'-ил)-1-метоксиметокси-2,2-диметилпентан-3-она **12** (2.6 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли раствор основания (LDA, NaHMDS, LiHMDS). Полученную смесь перемешивали в условиях эксперимента № 1-9 (Таблица 2.1), затем добавляли по каплям раствор альдегида **15** или **17** (1.3 ммоль) в тетрагидрофуране при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. Реакционную массу

разлагали смесью THF-водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1:1), температуру повышали до комнатной, добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , перемешивали 1 ч. Слои разделяли, водный слой обрабатывали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме. Остаток хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир- $\text{EtOAc}$ , 5:1).

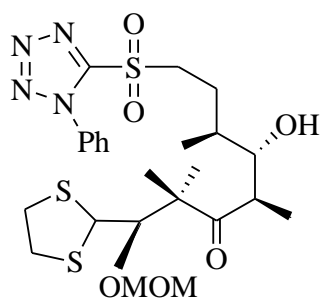
**(5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*E*,14*Z*,17*S*)-5-(1'',3''-Дитиолан-2''-ил)-9-гидрокси-6,6,8,10,14,21,21-гептаметил-17-[(*E*)-1-метил-2-(2'-метил-1',3'-тиазол-4'-ил)винил]-20,20-дифенил-2,4,19-триоксо-20-силадокоза-12,14-диен-7-он (13).**



Светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +9.8$ , ( $c$  1.22,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2961, 2931, 1692, 1472, 1457, 1428, 1112, 1028, 703, 504. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.83 д (3H,  $\text{C}^{10}\text{CH}_3$ ,  $J$  6.5 Гц), 1.04 с (9H, 3 $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.04 с (6H, 2 $\text{CH}_3$ -*зем*), 1.08 д (3H,  $\text{C}^8\text{CH}_3$ ,  $J$  6.6 Гц), 1.75 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.91 с (3H,  $\text{C}^{14}\text{CH}_3$ ), 2.25 д.к (1H,  $J$  14.1, 8.0 Гц,  $\text{C}^{16}\text{H}$ ), 2.40 д.к (1H,  $J$  14.1, 7.0 Гц,  $\text{C}^{16}\text{H}$ ), 2.53-2.65 м (1H,  $\text{C}^{10}\text{H}$ ), 2.70 с (3H,  $\text{CH}_3$ -*тиазол*), 3.15-3.22 м (4H,  $\text{C}^{4''}\text{H}_2$ ,  $\text{C}^{5''}\text{H}_2$ ), 3.05-3.14 м (2H,  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ), 3.27 д.к (1H,  $J$  6.4, 8.4 Гц,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 3.45 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}$ ,  $J$  8.4 Гц), 3.66 д.д (1H,  $\text{C}^{18}\text{H}$ ,  $J$  10.0, 6.5 Гц), 3.70 д.д (1H,  $\text{C}^{18}\text{H}$ ,  $J$  10.0, 6.8 Гц), 4.16 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  5.9 Гц), 4.48 д (1H,  $\text{C}^{2''}\text{H}$ ,  $J$  5.9 Гц), 4.79 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  6.1 Гц), 4.93 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  6.0 Гц), 5.20 т (1H,  $\text{C}^{15}\text{H}$ ,  $J$  7.6), 5.64 д.т (1H,  $\text{C}^{12}\text{H}$ ,  $J$  15.5, 8.0 Гц), 6.34 с (1H, =CH), 6.47 д (1H,  $\text{C}^{13}\text{H}$ ,  $J$  15.5 Гц), 6.83 с (1H, CH-*тиазол*), 7.36-7.38 м (6H,  $\text{Si}(\text{Ph})_2$ ), 7.63-7.66 м (4H,  $\text{Si}(\text{Ph})_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 9.8, 15.3, 16.6, 19.2, 19.7, 20.7, 23.8, 26.9, 27.4, 36.0, 36.9, 38.0, 38.3, 41.6, 52.2, 53.5, 55.7, 56.8, 66.0, 74.5, 85.7, 99.6, 114.5, 120.6, 126.5, 127.6, 128.6, 129.2, 129.5, 132.6, 133.8, 135.6, 141.0, 153.4, 164.1, 219.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 852 (44), 851 (69)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 850 (100).  $M$  850.3. Найдено, %: С, 66.52; Н, 8.01; N, 1.46; S, 11.36; Si, 3.42.  $\text{C}_{47}\text{H}_{67}\text{NO}_5\text{S}_3\text{Si}$ . Вычислено, %: С, 66.39; Н, 7.94; N, 1.65; S, 11.31; Si, 3.30; O, 9.41.



**(1R,4R,5S,6S)-1-(1'3'-дитиолан-2'-ил)-5-гидрокси-1-(метоксиметокси)-2,2,4,6-тетраметил-8-[(1''-фенил-1''H-тетразол-5''-ил)сульфонил]октан-3-он**

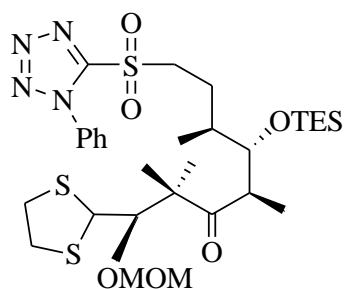


**(23).** Светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +14.3$ , ( $c$  1.35,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3512, 2971, 2936, 1684, 1498, 1465, 1342, 1152, 1027, 764, 690, 545. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.95 д (3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 1.07 д (3H,  $\text{C}^4\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.25-1.26 с (6H,  $2\text{CH}_3$ -зем), 1.78 т.к.д (1H,  $J$  6.4, 6.8, 9.5 Гц,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 1.89 м (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 2.23 м (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 3.05-3.20 м (4H,  $\text{CH}_2$ -дитиолан), 3.23 м (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 3.40 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.48 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  9.5 Гц), 3.80 д.т (1H,  $J$  14.6,  $J_{\text{транс}}$  11.2,  $J_{\text{цис}}$  4.9,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 3.92 д.т (1H,  $^2J$  14.6,  $J_{\text{транс}}$  11.2,  $J_{\text{цис}}$  4.9,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 4.14 д (1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ,  $J$  5.6 Гц), 4.45 д (1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ,  $J$  5.6 Гц), 4.78 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  5.7 Гц), 4.91 д (1H,  $\text{CH}$ -дитиолан,  $J$  6.1 Гц), 7.52 м (3H, Ph), 7.54 м (2H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 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,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 574  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $M$  572.76. Найдено, %: С, 50.46; Н, 6.41; N, 9.59; S, 16.85.  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_3$ . Вычислено, %: С, 50.33; Н, 6.34; N, 9.78; S, 16.80; O, 16.76.

### 3.3 Описание экспериментов к разделу 2.3

**(1R,4R,5S,6S)-1-(1'3'-дитиолан-2'-ил)-1-(метоксиметокси)-2,2,4,6-тетраметил-8-[(1''-фенил-1''H-тетразол-5''-ил)сульфонил]-5-**

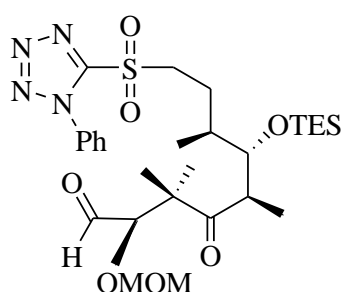
**[(триэтилсилил)окси]октан (25).** К охлажденному до 0 °С раствору 0.3 г (0.5



ммоль) спирта **23** в хлористом метиле добавляли 0.6 мл (5.1 ммоль) 2,6-лутидина. Затем по каплям прикапывали 0.55 мл (2.5 ммоль)  $\text{Et}_3\text{SiOTf}$  и перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Температуру повышали до комнатной, добавляли  $\text{NaHCO}_3$ . Слои разделяли, водный слой обрабатывали хлористым метилом. Объединенные органические экстракты сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме. Остаток хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир- $\text{EtOAc}$ , 4:1). Выход 0.32 г. (92%),

светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +0.8$ , ( $c$  1.26,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 2933, 2876, 1730, 1690, 1498, 1464, 1341, 1288, 1279, 1153, 1106, 1094, 1040, 1024, 763, 742. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.60-0.67 м (6H,  $\text{SiC}(\text{CH}_2)_3$ ), 0.95 т (9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 1.04 д (3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 1.13 д (3H,  $\text{C}^4\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.21 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 1.30 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 1.73-1.86 м (2H,  $\text{C}^7\text{H}_2$ ), 2.06-2.08 м (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 3.13-3.16 м (4H,  $2\text{CH}_2$ -дитиолан), 3.22-3.25 м (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 3.42 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57-3.62 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 3.75-3.91 (2H,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ), 4.29 уш.с. (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  9.5 Гц), 4.48 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $J$  5.6 Гц), 4.78 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $J$  5.6 Гц), 4.93 д (1H,  $\text{CH}$ -дитиолан,  $J$  6.1 Гц), 7.62 с (3H, Ph), 7.69-7.71 м (2H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 5.47, 7.12, 16.17, 18.03, 19.87, 22.96, 23.93, 36.19, 38.03, 38.60, 45.57, 53.48, 54.74, 55.92, 56.91, 78.34, 83.88, 99.47, 125.07, 129.74, 131.48, 133.07, 153.35, 217.26. Найдено, %: С, 52.45; Н, 7.34; N, 8.16; S, 14.0; Si, 4.09.  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_3\text{Si}$ . Вычислено, %: С, 52.51; Н, 7.44; N, 8.01; S, 13.89; Si, 4.16; O, 13.97.  $M$  687.03.

**(2R,5R,6S,7S)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-4-оксо-9-[(1'-фенил-1'H-тетразол-5'-ил) сульфонил]-6-[(триэтилсилил)окси]нонан-1-аль (26).** К

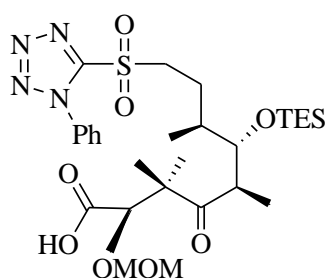


раствору 0.3 г (0.4 ммоль) силана **29** в  $\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$  (4:1) при перемешивании добавляли 0.13 г (1.3 ммоль)  $\text{CaCO}_3$ . При кипячении по каплям прикапывали 0.62 г (4.4 ммоль)  $\text{MeI}$  и реакционную массу перемешивали в течение 16 часов. Температуру понижали до комнатной, слои разделяли и водный слой обрабатывали хлористым метиленом. Органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме. Остаток хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир- $\text{EtOAc}$ , 6:1).

Выход 0.2 г. (75%), светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +3.5$ , ( $c$  0.87,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 2915, 2878, 1727, 1696, 1498, 1462, 1341, 1153, 1041, 1004, 987, 740. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.61-0.68 м (6H,  $\text{SiC}(\text{CH}_2)_3$ ), 0.97 т (9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 1.03 д (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 1.13 д (3H,  $\text{C}^5\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.30 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.35 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.51-1.56 м (2H,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ), 1.99-2.08 м (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 3.06-3.11 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.40 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53-3.65 м (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 3.78-3.92

м (3H, C<sup>2</sup>H, C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>), 4.64-4.71 м (2H, CH<sub>2</sub>OMe), 7.63-7.72 м (5H, Ph), 9.72 с (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 5.39, 7.04, 15.9, 17.90, 21.98, 22.47, 22.78, 36.02, 45.14, 54.33, 54.62, 56.34, 78.35, 86.65, 97.66, 124.98, 129.70, 131.44, 132.98, 153.28, 202.30, 216.47. Найдено, %: С, 55.17; Н, 7.64; N, 9.05; S, 5.18; Si, 4.51. C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>SSi. Вычислено, %: С, 55.06; Н, 7.59; N, 9.17; S, 5.25; Si, 4.60; O, 18.33.

**(2R,5R,6S,7S)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-4-оксо-9-[(1'-фенил-1'H-тетразол-5'-ил)сульфонил]-6-[(триэтилсилил)окси]нонановая кислота (27).** К



раствору 0.2 г (0.3 ммоль) альдегида **26** в *t*-BuOH-THF-H<sub>2</sub>O (5:5:1) приливали 2,3-диметилбутен-2 (3 мл). Затем при перемешивании добавляли 0.13 г (0.8 ммоль) Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. После растворения присыпали 0.15 г (1.7 ммоль) NaClO<sub>2</sub> и реакционную массу перемешивали в

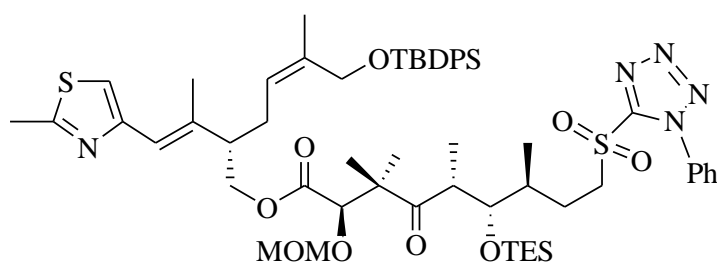
течение 16 ч, после чего смесь упаривали, концентрировали на вакууме, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>(петролейный эфир-EtOAc, 6:1). Выход 0.16 г (81%), светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} +3.1$ , (*c* 1.23, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2959, 2878, 1743, 1697, 1498, 1463, 1342, 1153, 1046, 994, 764, 740, 689. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 0.60-0.66 м (6H, SiC(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 т (9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *J* 8.0 Гц), 1.12 д (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.25 д (3H, C<sup>5</sup>CH<sub>3</sub>, *J* 6.9 Гц), 1.30 с (3H, C<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 1.34 с (3H, C<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 1.59 уш.с (1H, C<sup>8</sup>H), 1.80-1.82 м (1H, C<sup>8</sup>H), 2.01-2.07 м (1H, C<sup>7</sup>H), 3.14-3.17 м (1H, C<sup>5</sup>H), 3.37с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58-3.64м (1H, C<sup>6</sup>H), 3.82-3.90 м (2H, C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>), 4.40 с (1H, C<sup>2</sup>H), 4.62-4.67 м (2H, CH<sub>2</sub>OMe), 7.57-7.62 м (3H, Ph), 7.68-7.70 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 5.13, 5.37, 5.47, 5.61, 7.05, 16.33, 17.91, 20.62, 22.68, 22.85, 36.03, 45.20, 51.41, 54.59, 56.69, 76.80, 77.05, 77.31, 78.29, 80.73, 97.36, 125.04, 128.29, 129.67, 131.42, 133.00, 153.30, 175.43, 216.67. Найдено, %: С, 53.51; Н, 7.48; N, 9.04; S, 4.96; Si, 4.39. C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>SSi. Вычислено, %: С, 53.65; Н, 7.40; N, 8.94; S, 5.12; Si, 4.48; O, 20.42.

#### Методика проведения межмолекулярной реакции Ямагучи.

К раствору кислоты 0.3 г (0.48 ммоль) (**27**) в 50 мл тетрогидрофурана прикапали 0.16 мл (1.1 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Затем при перемешивании в атмосфере аргона

ввели 0.08 мл (0.7 ммоль) реагента Ямагучи (трихлорбензоилхлорид). Реакционную массу выдержали при перемешивании в течение 1 часа. Далее добавляли 0.29 г (0.57 ммоль) спирт **28** в бензоле и каталитически DMAP. Реакционную массу перемешивали в течение 2-3 ч. И полученную смесь отфильтровали от гидрохлорида, упаривали, концентрировали на вакууме, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>(петролейный эфир-EtOAc, 8:1). Выход 0.32г (60%) (**57**).

**(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(5R,6S,7S)-2(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-9-[(1''''-фенил-1''''H-тетразол-5''''-ил)сульфонил]-6-[(триэтилсилил)окси]нонанат (**13**).** Светло-желтая

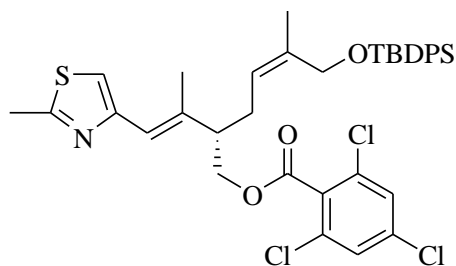


жидкость,  $[\alpha]_D^{20}$  -2.3, ( $c$  1.13, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2958, 2934, 2878, 1744, 1696, 1499, 1464, 1341, 1153, 1112, 1045, 997, 741, 703, 504. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500

МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 0.59-0.67 м (6H, 3CH<sub>2</sub>Si), 0.95 т (9H, 3CH<sub>3</sub>,  $J$  8.0 Гц), 1.0 д (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>,  $J$  6.9 Гц), 1.04 с (9H, 3CH<sub>3</sub>), 1.07 с (3H, C<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 1.08 д (3H, C<sup>5</sup>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.0 Гц), 1.24 с (3H, C<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 1.54-1.58 м (1H, C<sup>7</sup>H), 1.80 с (3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.87 с (3H, C<sup>5</sup>CH<sub>3</sub>), 1.94-1.99 м (4H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>), 2.43-2.47 м (1H, C<sup>2</sup>H), 2.69 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 3.09-3.14 м (1H, C<sup>5</sup>H), 3.26 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.56-3.65 м (1H, C<sup>9</sup>H), 3.83-3.87 м (2H, C<sup>6</sup>H, C<sup>9</sup>H), 4.04-4.15 м (4H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 4.33 с (1H, C<sup>2</sup>H), 4.50 с (2H, CH<sub>2</sub>OMe), 5.12-5.17 м (1H, C<sup>4</sup>H), 6.26 с (1H, HC=CMe), 6.81 с (1H, =CH-тиазол), 7.38-7.40 м (1H, Ph-тетразол), 7.59-7.71 м (10H, 2PhSi). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 5.36, 7.05, 15.24, 16.37, 17.89, 19.23, 19.84, 21.22, 22.83, 22.96, 26.77, 27.81, 36.01, 45.13, 48.67, 50.98, 54.56, 56.51, 62.53, 66.17, 76.75, 77.00, 77.25, 78.25, 80.36, 96.90, 115.11, 122.98, 125.04, 127.64, 129.59, 129.61, 129.67, 131.39, 133.02, 133.66, 135.58, 136.38, 152.77, 153.32, 164.34, 170.74, 216.51. Найдено, %: С, 62.55; Н, 7.61; N, 6.22; S, 5.63; Si, 5.10. C<sub>58</sub>H<sub>83</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 62.50; Н, 7.51; N, 6.28; S, 5.75; Si, 5.04; O, 12.92.

**(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'''-**

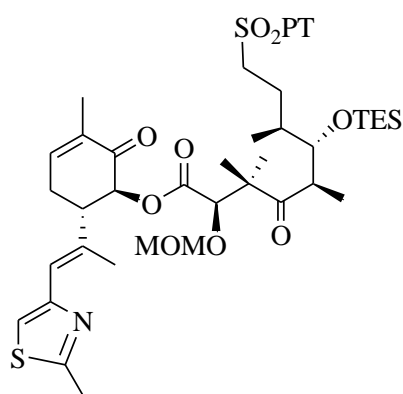
**трихлорбензоат (29).** Светло-желтая жидкость,  $[\alpha]_D^{20} -4.4$ , ( $c$  0.9,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК



спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2930, 2958, 2857, 1741, 1581, 1428, 1372, 1273, 1115, 857, 822, 741, 703, 504.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 1.04 с (9H, 3 $\text{CH}_3$ ), 1.81 с (3H, = $\text{CCH}_3$ ), 1.93 с (3H,  $\text{C}^5\text{CH}_3$ ), 2.01-2.13 м (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 2.53-2.57 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2.70 с (3H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2.70 с (3H,  $\text{CH}_3$ -тиазол), 4.16 уш.с (2H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.26-4.38 м (2H,  $\text{C}^1\text{H}_2$ ), 5.16-5.20 м (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6.31 с (1H,  $\text{HC}=\text{CMe}$ ), 6.82 с (1H, = $\text{CH}$ -тиазол), 7.34-7.44 м (8H, Ph), 7.67 д (4H, Ph,  $J$  6.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 15.52, 19.12, 19.23, 21.25, 26.77, 27.79, 48.51, 62.54, 67.55, 76.74, 76.99, 77.24, 115.13, 122.86, 127.62, 127.68, 127.93, 129.58, 132.13, 132.53, 133.66, 134.76, 135.57, 135.94, 136.52, 141.35, 152.14, 163.99, 164.43. 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; O, 6.73.

**(1*S*,6*S*)-3-Метил-6-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-2-оксоциклогекс-3-ен-1-ил (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]оксид]нонаноат (32).** Выход 0.36 г (84%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.80 (2.5%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} +8.4$ , ( $c$  0.46,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2935, 2878, 1749, 1696, 1497, 1462, 1341, 1153, 1045, 994, 738. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.59-0.66 м (6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2)_3$ ), 0.95 т (9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 1.03 д (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.19 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.24 д (3H,  $\text{C}^5\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.36 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.57-1.60 м (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 1.83 с (3H,  $\text{C}^{1''}\text{CH}_3$ ), 1.96-2.04 с (5H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 2.31-2.36 м (2H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 2.69 с (3H,  $\text{CH}_3$ -тиазол), 3.13-3.22 м (2H,  $\text{C}^9\text{H}$ ), 3.29 с (3H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 3.56-3.65 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 3.84-3.89 м (2H,  $\text{C}^9\text{H}$ ), 4.09-4.14 м (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 4.52 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  6.3 Гц),



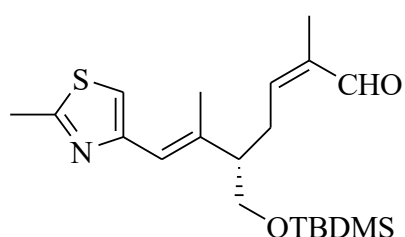
жидкость,  $R_f$  0.80 (2.5%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} +8.4$ , ( $c$  0.46,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2935, 2878, 1749, 1696, 1497, 1462, 1341, 1153, 1045, 994, 738.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д: 0.59-0.66 м (6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2)_3$ ), 0.95 т (9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 1.03 д (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.19 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.24 д (3H,  $\text{C}^5\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.36 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.57-1.60 м (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 1.83 с (3H,  $\text{C}^{1''}\text{CH}_3$ ), 1.96-2.04 с (5H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 2.31-2.36 м (2H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 2.69 с (3H,  $\text{CH}_3$ -тиазол), 3.13-3.22 м (2H,  $\text{C}^9\text{H}$ ), 3.29 с (3H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 3.56-3.65 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 3.84-3.89 м (2H,  $\text{C}^9\text{H}$ ), 4.09-4.14 м (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 4.52 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  6.3 Гц),

4.52 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  6.3 Гц),

4.66-4.77 м (2H, CH<sub>2</sub>OMe), 6.41 с (1H, C<sup>2</sup>H), 6.74 с (1H, CH-тиазол), 6.91 с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.60-7.72 м (5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, 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* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 873 [M+H]<sup>+</sup>. *M* 872.18. Найдено, %: С, 57.66; Н, 7.17; N, 7.89; S, 7.47; Si, 3.30. C<sub>42</sub>H<sub>61</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si. Вычислено, %: С, 57.84; Н, 7.05; N, 8.03; S, 7.35; Si, 3.22; O, 16.51.

**(2Z,5S,6E)-5-({*трет*-Бутил(диметил)силлил}оксид)метил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеналь (39).** К перемешиваемому раствору



спирта **38** (0.18 г, 0.47 ммоль) в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в атмосфере аргона добавляли PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.21 г, 0.71 ммоль) и каталитическое количество TEMPO при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход 0.16 г (92%). Светло-желтая жидкость, *R<sub>f</sub>* 0.52 (петролейный эфир-EtOAc, 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +9.2, (*c* 2.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2954, 2928, 2857, 1678, 1472, 1253, 1109, 837, 776. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 0.04 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 0.88 с (9H, 3CH<sub>3</sub>), 1.75 с (3H, C<sup>2</sup>Me), 2.01 с (3H, C<sup>6</sup>Me), 2.41-2.50 м (1H, C<sup>5</sup>H), 2.70 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 2.71-2.76 м (1H, C<sup>4</sup>H), 2.89-3.04 м (1H, C<sup>4</sup>H), 3.60-3.66 м (1H, CH<sub>2</sub>O), 3.72-3.77 м (1H, CH<sub>2</sub>O), 6.36 с (1H, C<sup>7</sup>H), 6.53 т (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 8.0 Гц), 6.88 с (1H, CH-тиазол), 10.16 с (1H, CHO). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), 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*<sub>отн.</sub>, %): 381 [M+H]<sup>+</sup>. *M* 379.63. Найдено, %: С, 63.42; Н, 8.84; N, 3.47; S, 8.34; Si, 7.52. C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>SSi. Вычислено, %: С, 63.28; Н, 8.76; N, 3.69; S, 8.45; Si, 7.40; O, 12.06.

### Методики деблокирования гидроксильной группы еналя **39**:

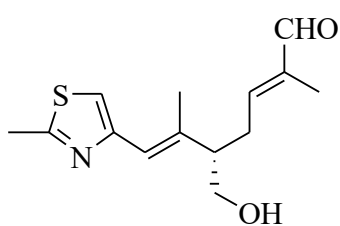
- 1) К раствору альдегида **39** (0.11 г, 0.33 ммоль) в 20 мл смеси растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1) добавляли *p*-TSA·H<sub>2</sub>O (31.0 мг, 0.16 ммоль) при 0 °С. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем

нейтрализовали добавлением  $\text{NaHCO}_3$ , фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Выход **40** 43.2 мг (50%), выход **41** 19.2 мг (21%).

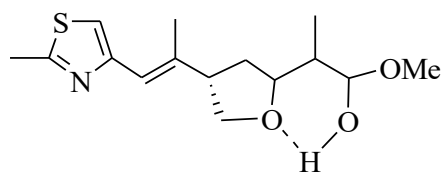
- 2) К раствору альдегида **39** (0.11 г, 0.33 ммоль) в тетрагидрофуране в атмосфере аргона добавляли эквимольное количество тетрабутиламмоний фторида (TBAF) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли водный раствор NaCl, экстрагировали EtOAc, экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Выход **40** 46.6 мг (54%), выход **41** 17.3 мг (18%).
- 3) К раствору альдегида **39** (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  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Выход **40** 28.5 мг (33%), выход **41** 45.4 мг (45%).

**(2E,5S,6E)-5-(Гидроксиметил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-**

**ил)гепта-2,6-диеналь (40)**. Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.43 (EtOAc),  $[\alpha]_D^{20} +1.5$ , ( $c$  1.16,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3347, 2924, 1684, 1436, 1378, 1183, 1054. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.76 с (3H,  $\text{C}^6\text{Me}$ ), 2.03 с (3H,  $\text{C}^2\text{Me}$ ), 2.55-2.58 м (2H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 2.71 с (3H,  $\text{CH}_3$ -тиазол), 2.72-2.78 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.70-3.73 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.42 с (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 6.48 т (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 6.93 с (1H,  $\text{CH}$ -тиазол), 9.37 с (1H,  $\text{CHO}$ ). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 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,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 266 [ $M+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.  $M$  265.37. Найдено, %: C, 63.18; H, 7.11; N, 5.14; S, 12.14.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C, 63.36; H, 7.22; N, 5.28; S, 12.08; O, 12.06.

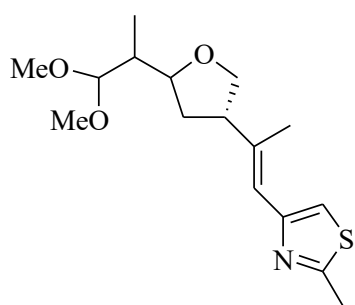


**(1E)-1-Метокси-2-{(4S)-4-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]тетрагидрофуран-2-ил}проп-1-ен-1-ол (41).** Светло-желтая жидкость,



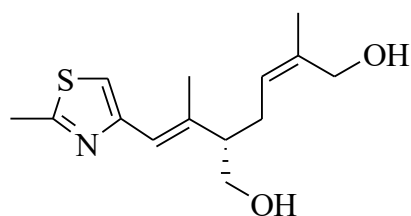
$R_f$  0.53 (EtOAc). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 1.62 с (3H, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub>), 2.01 с (3H, C<sup>1'</sup>CH<sub>3</sub>), 2.08-2.12 м (2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.71 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 3.03-3.16 м (1H, C<sup>4</sup>H), 3.48 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70-4.09 м (2H, C<sup>5</sup>H), 4.13-4.39 м (1H, C<sup>1</sup>H), 6.39 с (1H, C<sup>2'</sup>H), 6.89 с (1H, CH-тиазол).

**4-{(1E)-2-[(3S)-5-(2,2-Диметокси-1-метилвинил)тетрагидрофуран-3-ил]проп-1-ен-1-ил}-2-метил-1,3-тиазол (42).** Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.6



(EtOAc),  $[\alpha]_D^{20} +2.1$ , ( $c$  1.04, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2921, 1440, 1375, 1180, 1012. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 0.89-1.02 м (3H, C<sup>1'''</sup>Me), 1.60-1.96 м (2H, C<sup>4''</sup>H<sub>2</sub>), 2.04 с (3H, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub>), 2.71 с (3H, C<sup>2</sup>Me), 2.92-3.11 м (1H, C<sup>1'''</sup>H), 3.36-3.45 м (6H, 2CH<sub>3</sub>O), 3.60-3.73 м (1H, C<sup>3''</sup>H), 3.94-4.04 м (1H, C<sup>5''</sup>H), 4.24-4.37 м (1H, C<sup>2'''</sup>H), 6.39 с (1H, C<sup>1</sup>H), 6.88 с (1H, C<sup>5</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , 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,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 310 [M+H]<sup>+</sup>.  $M$  311.44. Найдено, %: C, 61.92; H, 7.55; N, 4.39; S, 10.25. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C, 61.70; H, 8.09; N, 4.50; S, 10.30; O, 15.41.

**(2Z,5S)-2-Метил-5-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гекс-2-ен-1,6-диол (43).** К перемешиваемому раствору спирта **38** (0.2 г, 0.52 ммоль) в



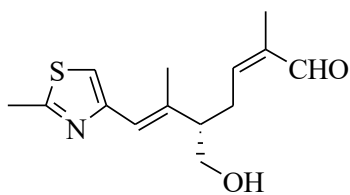
20 мл смеси растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1) добавляли *p*-TSA×H<sub>2</sub>O (49.2 мг, 0.26 ммоль) при 0 °С. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем нейтрализовали добавлением NaHCO<sub>3</sub>, фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 8:1). Выход **43** 0.13 г (90%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.15 (EtOAc),  $[\alpha]_D^{20} -1.5$ , ( $c$  0.56, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3394, 2970, 2931, 2875, 1452, 1375, 1261, 1092, 802. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 1.80 с (3H, C<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 2.0 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.34-2.42 м



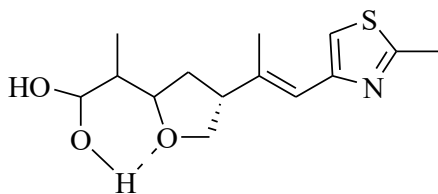
(3H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>5</sup>H), 2.69 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 3.63-3.72 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>OH), 4.06-4.14 м (2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>OH), 5.25-5.27м (1H, =C<sup>2'</sup>H), 6.35 с (1H, =C<sup>3</sup>H), 6.89 с (1H, =CH-тиазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), 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* (*I*<sub>отн</sub>, %): 268 [M+H]<sup>+</sup>. *M* 267.38.

**Методика окисления диола 43.** К перемешиваемому раствору спирта **43** (0.12 г, 0.45 ммоль) в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в атмосфере аргона добавляли PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.14 г, 0.45 ммоль) и каталитическое количество TEMPO при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 4 ч, затем концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход смеси соединений **37** и **40** 66.7 мг (56%), выход **44** 13.9 мг (11%).

**(2Z,5S,6E)-5-(Гидроксиметил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеналь (37).** Светло-желтая жидкость, *R<sub>f</sub>* 0.43 (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3347, 2924, 1684, 1436, 1378, 1183, 1054. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 1.75 с (3H, C<sup>6</sup>Me), 2.03 с (3H, C<sup>2</sup>Me), 2.51-2.58 м (2H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 2.70 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 2.74-2.83 м (1H, C<sup>5</sup>H), 3.66-3.73 м (2H, CH<sub>2</sub>O), 6.41 с (1H, C<sup>7</sup>H), 6.48 т (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 8.0 Гц), 6.92 с (1H), 10.13 с (1H, CHO).



**2-{(4R)-4-[(E)-1-Метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]тетрагидрофуран-2-ил}проп-1-ен-1,1-диол (44).** Светло-желтая жидкость, *R<sub>f</sub>* 0.50 (EtOAc). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 1.78 с (3H, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub>), 2.14 с (3H, C<sup>1'</sup>Me), 2.48-2.54 м (2H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 2.72 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 2.76-2.91 м (1H, C<sup>2</sup>H), 3.67-4.01 м (2H, C<sup>5</sup>H), 4.05-4.30 м (1H, C<sup>1</sup>H), 6.39 с (1H, C<sup>2''</sup>H), 6.89 с (1H, CH-тиазол).

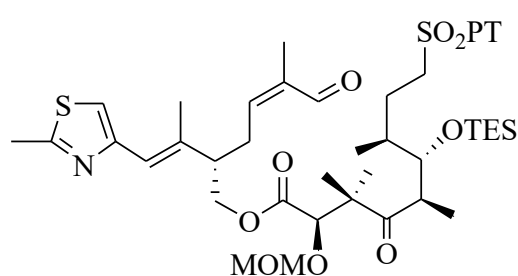


**Общая методика этерификации по Ямагучи.** К раствору 0.12 г (0.19 ммоль) кислоты **27** в 20 мл THF добавляли 0.05 мл (0.38 ммоль) Et<sub>3</sub>N и 0.05 мл (0.19 ммоль) 2,4,6-трихлорбензоилхлорида. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего последовательно добавляли

раствор 0.05 г (0.19 ммоль) смеси спиртов **37** и **40** в 5 мл THF и каталитическое количество DMAP. Через 3 ч реакцию массу декантировали, концентрировали на вакууме, очищали на SiO<sub>2</sub> методом колоночной хроматографии (петролейный эфир-EtOAc, 7:1).

**(2S,4Z)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксогекс-4-ен-1-ил (2R,5R,6S,7S)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-окса-9-[(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)сульфонил]-6-**

**[(триэтилсилил)окси]наноат (36).** Выход 46.8 мг (28%). Светло-желтая



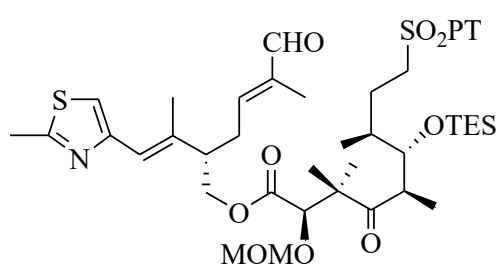
жидкость,  $R_f$  0.32 (петролейный эфир-EtOAc, 3:1),  $[\alpha]_D^{20} +3.8$ , ( $c$  0.34, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2957, 2937, 2918, 1744, 1689, 1499, 1465, 1341, 1153, 1045, 922, 739. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 0.59-0.67 м (6H, Si(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>),

0.95 т (9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  $J$  7.7 Гц), 1.01 д (3H, C<sup>7</sup>Me,  $J$  6.8 Гц), 1.10 д (3H, C<sup>5</sup>Me,  $J$  6.8 Гц), 1.17 д (3H, CMe,  $J$  5.3 Гц), 1.31 с (3H, C<sup>3</sup>Me,  $J$  7.8 Гц), 1.55-1.60 м (2H), 1.76 с (3H, C<sup>3</sup>Me), 1.82-1.85 м (1H), 2.03 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 2.55-2.63 м (2H), 2.73-2.79 м (4H, C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 3.13-3.16 м (1H, C<sup>5</sup>H), 3.30 с (3H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.60-3.66 м (1H, C<sup>2</sup>H), 3.85-3.87 м (2H, C<sup>9</sup>H), 4.11-4.14 м (1H), 4.21-4.24 м (1H), 4.35-4.36 м (1H, C<sup>1</sup>H), 4.56 д (2H, CH<sub>2</sub>OMe,  $J$  3.0 Гц), 6.41-6.49 м (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>4</sup>H), 6.93 с (1H, CH-тиазол), 7.62-7.71 м (5H, Ph), 10.12 с (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , 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,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 875 [M+H]<sup>+</sup>.  $M$  874.19.

**(2S,4E)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксогекс-4-ен-1-ил (2R,5R,6S,7S)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-окса-9-[(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)сульфонил]-6-**

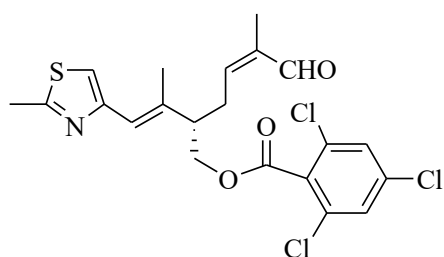
**[(триэтилсилил)окси]нонаноат (45).** Выход 61.9 мг (37%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.22 (петролейный эфир-EtOAc, 3:1),  $[\alpha]_D^{20} +1.6$ , ( $c$  0.59, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2957, 2937, 2918, 1744, 1689, 1499, 1465, 1341, 1153, 1045, 922,

739.



Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 0.59-0.67 м (6H, Si(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.95 т (9H, 3CH<sub>3</sub>, *J* 7.7 Гц), 1.01 д (3H, C<sup>7</sup>Me, *J* 6.8 Гц), 1.11 д (3H, *J* 6.8 Гц), 1.18 д (3H, *J* 5.3 Гц), 1.31с (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, CH<sub>3</sub>-тиазол), 2.55-2.63 м (2H), 2.75-2.79 м (4H), 3.12-3.17 м (1H), 3.31 с (3H, CH<sub>2</sub>OMe), 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, CH<sub>2</sub>OMe, *J* 3.0 Гц), 6.44-6.49 м (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>4</sup>H), 6.94 с (1H, CH-тиазол), 7.60-7.71 м (5H, Ph), 9.39 с (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), 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* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 875 [*M*+H]<sup>+</sup>. *M* 874.19.

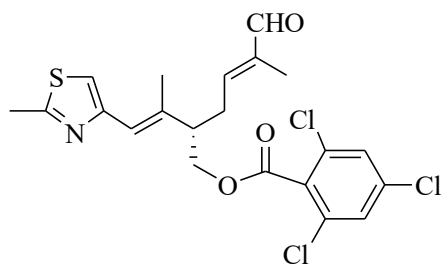
**(2S,4Z)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксагекс-4-ен-1-ил 2,4,6-трихлорбензоат (46).** Выход 7.2 мг (8%). Светло-желтая



жидкость, *R<sub>f</sub>* 0.84 (петролейный эфир-EtOAc, 3:1), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.6, (*c* 0.32, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, *ν*, см<sup>-1</sup>: 2955, 2925, 1741, 1686, 1580, 1548, 1272, 1121. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 1.76 с (3H, C<sup>1</sup>Me), 2.08 с (3H, C<sup>5</sup>H), 2.71 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 2.80-2.83 м (1H, C<sup>2</sup>Me), 2.93-2.95 м (2H, C<sup>3</sup>Me), 4.42-4.46 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>), 4.51-4.56 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>B</sub>), 6.43-6.47 м (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>4</sup>H), 6.91 с (1H, CH-тиазол), 7.34 с (2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H), 10.13 с (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), 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* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 474 [*M*+H]<sup>+</sup>. *M* 472.81.

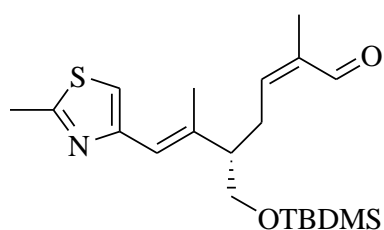
**(2S,4E)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксагекс-4-ен-1-ил 2,4,6-трихлорбензоат (47).** Выход 10.8 мг (12%). Светло-желтая жидкость, *R<sub>f</sub>* 0.73 (петролейный эфир-EtOAc, 3:1), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.4, (*c* 0.34, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, *ν*, см<sup>-1</sup>: 2955, 2925, 1742, 1688, 1580, 1548, 1273, 1121. Спектр

ЯМР<sup>1</sup>H (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.76 с (3H, C<sup>1'</sup>Me), 2.07 с (3H, C<sup>5</sup>H), 2.62-2.72 м (2H, C<sup>2'</sup>Me), 2.80 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 2.90-2.92 м (1H, C<sup>3</sup>Me), 4.42-4.45 м (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>A</sub>), 4.53-4.56 м (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>B</sub>), 6.49-6.53 м (2H, C<sup>2''</sup>H, C<sup>4</sup>H), 6.98 с (1H, CH-тиазол), 7.34 с (2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H), 9.40 с (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), 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* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 474 [*M*+H]<sup>+</sup>. *M* 472.81.

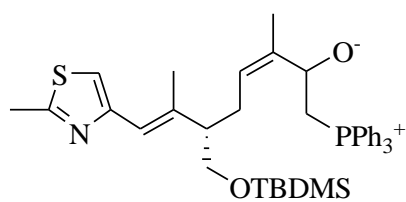


### 3.5 Описание экспериментов к разделу 2.4

**(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 (49).** К раствору спирта **48** (0.18 г, 0.47 ммоль) в хлористом метиле добавляли йодбензол диацетат (0.21 г, 0.71 ммоль) и ТЕМПО (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<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход 0.18 г (92%). Желтая маслянистая жидкость, *R<sub>f</sub>* 0.52 (петролейный эфир-EtOAc, 4:1),  $[\alpha]_D^{20} +9.2$  (с 2.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2954, 2928, 2857, 1678, 1472, 1253, 1109, 837, 776. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.04 с (6H, Si(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 с (9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.75 с (3H, =C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>), 2.01 с (3H, =C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.41–2.50 м (1H, =CHC<sup>4</sup>H<sub>A</sub>), 2.66-2.76 м (4H, N=CCH<sub>3</sub>-тиазол, =CHC<sup>4</sup>H<sub>B</sub>), 2.89-3.04 м (1H, CH<sub>2</sub>C<sup>5</sup>H), 3.60-3.66 м (1H, CH<sub>A</sub>OSi), 3.72-3.77 м (1H, CH<sub>B</sub>OSi), 6.36 с (1H, =C<sup>7</sup>H), 6.53 д,д (1H, =C<sup>3</sup>H, *J* 8.1, 7.2 Гц), 6.88 с (1H, =CHS-тиазол), 10.16 с (1H, HC=O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub>), 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*<sub>отн.</sub>, %): 381 (20) [*M*+H]<sup>+</sup>, 351 (100). *M* 379.63. Найдено, %: C, 63.4; H, 8.8; N, 3.5; S, 8.3. C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>SSi. Вычислено, %: C, 63.28; H, 8.76; N, 3.69; S, 8.45; O, 8.43.

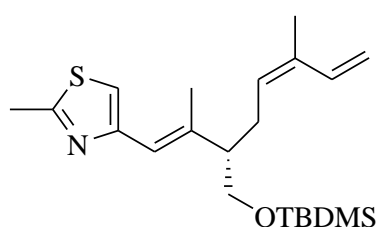


**(3Z,6S,7E)-6-([трет-Бутил(диметил)силил]окси)метил)-3,7-диметил-8-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1-(трифенилфосфиний)окта-3,7-диен-2-олат (52).**



Соединение **52** было выделено в количестве 202 мг (90%) при элюировании метанолом.  $R_f$  0.22 (метанол), ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3256, 2954, 2927, 2903, 2885, 2855, 1484, 1471, 1438, 1251, 1183, 1112, 1071, 884, 837, 775, 743, 715, 695, 522, 506. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: -0.04 с, -0.01 с, (6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.79 с, 0.82 с, (9H,  $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 1.49 с, 1.68 с, 1.87 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.94 с, 1.98 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.00-2.10 м (3H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ), 2.39 с, 2.48 с (3H,  $\text{CH}_3$ -тиазол), 2.92-3.16 м, 3.40-3.60 м, 3.85-3.97 м (4H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ,  $\text{CH}_2\text{PPh}_3$ ), 4.75-4.82 м, 5.17-5.21 м (1H,  $=\text{CH}$ ), 4.99 уш.с, 5.63 уш.с (1H,  $\text{CHO}^-$ ), 5.81 с, 6.01 с (1H,  $=\text{CH}$ ), 6.72 с, 6.76 с (1H,  $=\text{CH}$ -тиазол), 7.38-7.50 м (3H, Ph), 7.64-7.80 м (12H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: -5.37, 16.23, 16.82, 17.38, 17.69, 17.84, 18.14, 18.51, 18.86, 19.11, 19.80, 25.82, 28.07, 28.89, 50.32, 50.66, 63.00, 63.29, 64.34, 65.27, 114.68, 114.78, 118.58, 118.73, 119.26, 119.40, 119.45, 126.03, 126.38, 128.56, 128.66, 130.09, 130.12, 130.19, 130.22, 130.42, 130.50, 131.77, 131.79, 133.25, 133.78, 133.82, 133.86, 133.90, 134.06, 134, 77, 136.28, 136.38, 136.59, 136.68, 142.07, 142.92, 151.82, 152.54, 164.44, 164.85. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м.д.: 30.08 уш.с ( $\text{P}^+\text{Ph}_3\text{R}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 657  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $M$  655.95. Найдено, %: С, 71.86; Н, 7.92; N, 2.44; S, 5.16.  $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{NO}_2\text{PSSi}$ . Вычислено, %: С, 71.41; Н, 7.70; N, 2.14; S, 4.89.

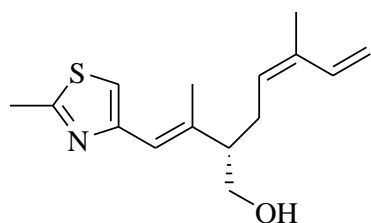
**4-[(1E,3S,5Z)-3-([трет-Бутил(диметил)силил]окси)метил)-2,6-диметилокта-1,5,7-триен-1-ил]-2-метил-1,3-тиазол (50).** К перемешиваемому



раствору 5-(метилсульфонил)-1-фенил-1H-тетразола (0.14 г, 0.63 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ в атмосфере  $\text{Ar}$  при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли 1.5 М раствор  $\text{KNMDS}$  в ТГФ (0.4 мл, 0.63 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 20 мин добавляли альдегид **49** (0.16 г, 0.42 ммоль) в виде раствора в 3 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$ , затем температуру реакционной массы повышали до комнатной. Добавляли 20 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , органический слой отделяли,

водный слой обрабатывали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход 0.14 г (88%). Светло-желтая жидкость, R<sub>f</sub> 0.75 (петролейный эфир-EtOAc, 4:1),  $[\alpha]_D^{20} +1.2$  (с 0.50, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2954, 2927, 2856, 1472, 1463, 1256, 1252, 1111, 837, 775. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.03 с (6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 с (9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.79 с (3H, =C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 1.98 с (3H, =C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>), 2.23-2.42 м (2H, =CHC<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 2.51-2.60 м (1H, CH<sub>2</sub>C<sup>3</sup>H), 2.71 с (3H, N=CCH<sub>3</sub>-тиазол), 3.57-3.71 м (2H, CH<sub>2</sub>OSi), 5.07 д (1H, =C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>, *J* 10.8 Гц), 5.18 д (1H, =C<sup>8</sup>H<sub>B</sub>, *J* 17.2 Гц), 5.38 т (1H, =C<sup>5</sup>H, *J* 7.0 Гц), 6.35 с (1H, =C<sup>1</sup>H), 6.80 д.д (1H, HC<sup>7</sup>=CH<sub>2</sub>, *J* 17.2, 10.8 Гц), 6.86 с (1H, =CHS-тиазол). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , 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*<sub>отн.</sub>, %): 379 (33) [M+H]<sup>+</sup>, 433 (100). *M* 377.66. Найдено, %: C, 66.7; H, 9.4; N, 3.6; S, 8.3. C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NOSSi. Вычислено, %: C, 66.79; H, 9.34; N, 3.71; S, 8.49; O, 4.24.

**(2*S*,4*Z*)-5-Метил-2-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)этинил]гепта-4,6-диен-1-ол (51).** К перемешиваемому раствору соединения **50** (0.14 г, 0.37

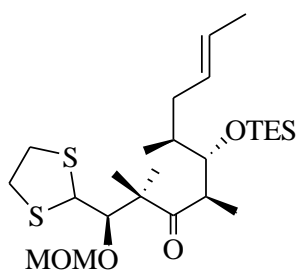


ммоль) в 16 мл смеси растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (1:1) добавляли моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (*p*-TSA·H<sub>2</sub>O) (0.032 г, 0.19 ммоль) при 0 °С. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 5 ч,

затем нейтрализовали добавлением NaHCO<sub>3</sub>, фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Выход 0.093 г (95%). Бесцветная жидкость, R<sub>f</sub> 0.22 (петролейный эфир-EtOAc, 2:1),  $[\alpha]_D^{20} +4.4$  (с 0.82, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3353, 2969, 2923, 2861, 1457, 1437, 1375, 1268, 1183, 1047, 987, 902, 732. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.76 с (3H, =C<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 2.04 с (3H, =C<sup>5</sup>CH<sub>3</sub>), 2.23-2.43 м (2H, =CHC<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.46-2.54 м (1H, CH<sub>2</sub>C<sup>2</sup>H), 2.64 с (3H, N=CCH<sub>3</sub>-тиазол), 2.76 с (1H, OH), 3.49-3.67 м (2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.06 д (1H, =C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>, *J* 10.8 Гц), 5.18 д (1H, =C<sup>7</sup>H<sub>B</sub>, *J* 17.2 Гц), 5.41 т (1H, =C<sup>4</sup>H, *J* 6.8 Гц), 6.30 с (1H, =C<sup>2</sup>H), 6.84 д.д (1H,

HC<sup>6</sup>=CH<sub>2</sub>, *J* 17.2, 10.8 Гц), 7.07 с (1H, =CHS-тиазол). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), 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*<sub>отн.</sub>, %): 264 (18) [M+H]<sup>+</sup>, 278 (100). *M* 263.39. Найдено, %: С, 68.5; Н, 8.0; N, 5.1; S, 12.2. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NOS. Вычислено, %: С, 68.40; Н, 8.04; N, 5.32; S, 12.17; O, 6.07.

**(5*R*,8*R*,9*S*)-5-(1,3-Дитиолан-2-ил)-11,11-диэтил-6,6,8-триметил-9-[(1*S*,3*E*)-1-метилпент-3-ен-1-ил]-2,4,10-триокса-11-силатридекан-7-он (53).** К



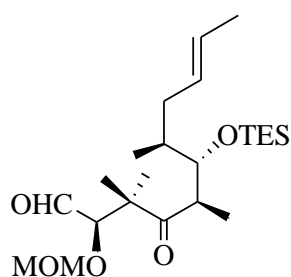
перемешиваемому раствору сульфона **25** (0.23 г, 0.33 ммоль) в 35 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли 1.2 М раствор KHMDS в ТГФ (0.42 мл, 0.50 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли ацетальдегид (29.5 мг, 0.67 ммоль) в 3 мл ТГФ.

Смесь выдерживали в течение 20 мин, затем температуру реакционной массы довели до комнатной. Добавляли 20 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl, органический слой отделяли, водный слой обрабатывали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход 0.14 г, (83%) (*Z/E*, 1:7). Бесцветная жидкость, *R<sub>f</sub>* 0.65 (петролейный эфир-EtOAc, 4:1), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.3 (с 2.74, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, *ν*, см<sup>-1</sup>: 2956, 2934, 2877, 1692, 1456, 1154, 1023, 990, 739. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.61 к (6H, Si(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, *J* 7.9 Гц), 0.87 д (3H, C<sup>1</sup>Me, *J* 6.7 Гц), 0.94 т (9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *J* 7.9 Гц), 1.08 д (3H, C<sup>8</sup>CH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.15 с (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>), 1.28 с (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>), 1.31-1.37 м (1H, C<sup>1</sup>HCH<sub>3</sub>), 1.60 д (3H, =CHCH<sub>3</sub>, *J* 6.1 Гц), 1.68-1.74 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>), 2.12-2.15 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>B</sub>), 3.05-3.15 м (4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.18-3.24 м (1H, C<sup>8</sup>HCH<sub>3</sub>), 3.39 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 д,д (1H, C<sup>9</sup>HOSi, *J* 7.4, 2.2 Гц), 4.17 д (1H, CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J* 4.2 Гц), 4.44 д (1H, SCHS, *J* 4.2 Гц), 4.75 д (1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J* 6.4 Гц), 4.93 д (1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J* 6.4 Гц), 5.26-5.32 м (1H, =CH), 5.34-5.40 м (1H, =CH). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), 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*<sub>отн.</sub>, %): 506 (21) [M+H]<sup>+</sup>. *M* 504.86. Найдено, %: С, 59.3; Н, 9.4;

S, 12.6. C<sub>25</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si. Вычислено, %: C, 59.47; H, 9.58; S, 12.70; O, 12.68.

**(2R,5R,6S,7S,9E)-2-(Метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-6-**

**[(триэтилсилил)окси]ундека-9-еналь (54).** К перемешиваемому раствору



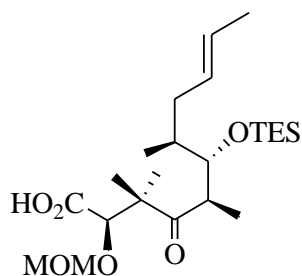
соединения **53** (0.14 г, 0.27 ммоль) в 10 мл смеси растворителей ацетон-вода (4:1) добавляли CaCO<sub>3</sub> (0.83 ммоль) и MeI (2.7 ммоль) порциями в течение 5-6 ч при 50-60 °С. К реакционной смеси добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, остаток

хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 5:1). Выход 0.06 г (59%).

Бесцветная жидкость, R<sub>f</sub> 0.65 (петролейный эфир-EtOAc, 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +6.5 (с 1.058, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2957, 2936, 2913, 2877, 1729, 1710, 1653, 1471, 1108, 1049, 1032, 985, 737. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.62, 0.64 (6H, перекрывающиеся квартеты, Si(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, J 8.0 Гц), 0.88 д (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>, J 6.8 Гц), 0.97 д (9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, J 7.8 Гц), 1.10 д (3H, C<sup>5</sup>CH<sub>3</sub>, J 7.2 Гц), 1.26 с (3H, C<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 1.33 с (3H, C<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 1.63 д (3H, =CHCH<sub>3</sub>, J 5.5 Гц), 1.52-1.70 м (2H, C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>), 2.08-2.13 м (1H, C<sup>7</sup>H), 3.05-3.18 м (1H, C<sup>5</sup>H), 3.39 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 с (1H, C<sup>2</sup>H), 3.84 д (1H, CHOSi, J 7.0 Гц), 4.67 к (2H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, J 6.2 Гц), 5.25-5.50 м (2H, C<sup>9</sup>H, C<sup>10</sup>H), 9.72 д (1H, CHO, J 2.4 Гц). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 5.4, 7.0, 15.8, 17.9, 18.0, 22.0, 22.4, 33.4, 37.3, 44.8, 53.4, 56.2, 78.4, 86.7, 97.6, 126.1, 130, 202.3, 216.5. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 427.4 (100) [M+H]<sup>+</sup>. M 428.67.

**(2R,5R,6S,7S,9E)-2-(Метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-6-**

**[(триэтилсилил)окси]ундека-9-еновая кислота (55).** К перемешиваемому



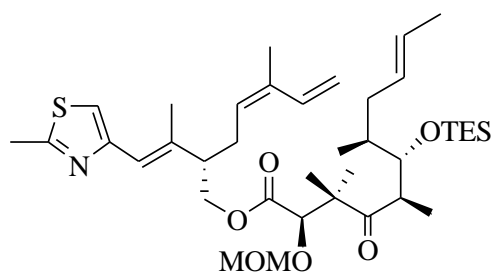
раствору альдегида **54** (0.06 г, 0.14 ммоль) в 13.2 мл смеси растворителей *t*-BuOH-ТГФ-Н<sub>2</sub>O (5:5:1) добавляли 2,3-диметилбут-2-ен (2.1 мл), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.06 г, 0.35 ммоль) и NaClO<sub>2</sub> (0.08 г, 0.73 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и

затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (10 мл), фильтрат сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Выход 0.05 г (82%). Желтая маслянистая



жидкость,  $R_f$  0.23 (EtOAc),  $[\alpha]_D^{20} +9$  (с 0.13,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 2957, 2931, 2876, 2855, 1723, 1697, 1457, 1046, 999, 737, 726. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.65 т (6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2)_3$ ,  $J$  7.9 Гц), 0.88 (1H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 0.97 т (9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $J$  7.7 Гц), 1.2 д (3H,  $\text{C}^5\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.27 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.32 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.63 д (3H,  $=\text{CH}_3$ ,  $J$  5.3 Гц), 1.50-1.60 м (2H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 2.11-2.15 м (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 3.17 т.д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  7.2, 13.5 Гц), 3.79-3.88 м (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 4.40 с (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 5.25-5.40 м (2H,  $\text{C}^9\text{H}$ ,  $\text{C}^{10}\text{H}$ ). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.5, 7.0, 12.9, 17.7, 17.9, 20.7, 22.6, 33.7, 37.9, 44.7, 56.5, 78.2, 80.9, 97.4, 126.0, 130.1, 174.6, 217.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 443.0 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .  $M$  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 (56).** К перемешиваемому раствору

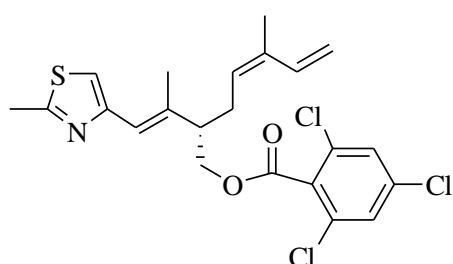


кислоты **55** (0.06 г, 0.135 ммоль) в 10 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.027 г, 0.27 ммоль) и 2,4,6-трихлорбензоил хлорид (0.033 г, 0.135 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем добавляли

раствор спирта **51** (0.035 г, 0.135 ммоль) в 1 мл ТГФ. Затем DMAP (0.004 г, 0.034 ммоль) разбавляли 0.5 мл ТГФ и добавляли порциями в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали на вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход 0.020 г (40%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.44 (петролейный эфир-EtOAc, 5:1),  $[\alpha]_D^{20} -7$  (с 0.2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2936, 1744, 1701, 1460, 1369, 1154, 1040, 994, 738. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.67 м (6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2)_3$ ), 0.89 д (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 0.94-0.97 м (9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.08 д (3H,  $\text{C}^5\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.16 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.30 с (3H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 1.45-1.51 м (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 1.63 д (3H,  $=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  $J$  4.7 Гц), 1.74-1.78 м (1H,  $\text{C}^8\text{H}_A$ ), 1.79 с (3H,  $\text{C}^5\text{CH}_3$ ), 2.11 с (3H,  $\text{C}^{1''}\text{CH}_3$ ), 2.19-2.23 м (1H,  $\text{C}^8\text{H}_B$ ), 2.41 д.т (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  14.6, 8.1, 7.3 Гц), 2.52 д.д.д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  14.6, 7.3, 7.3 Гц), 2.62-2.68 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2.66 с (3H,  $\text{CH}_3$ -тиазол), 3.24-3.29 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.27 с (3H,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 3.84-3.89 м (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 4.15 д.д (1H,  $\text{C}^1\text{H}_A$ ,  $J$  11.0, 6.0 Гц), 4.32 д.д (1H,

$C^1H_B$ ,  $J$  11.0, 8.2 Гц), 4.38 с (1H,  $C^2H$ ), 4.55-4.59 м (2H,  $OCH_2OMe$ ), 5.10 д (1H,  $C^7H_{цис}$ ,  $J_{цис}$  10.9 Гц), 5.23 д (1H,  $C^7H_{транс}$ ,  $J_{транс}$  17.1 Гц), 5.37-5.41 м (1H,  $C^9H$ ), 5.40-5.45 м (1H,  $C^{10}H$ ), 5.42-5.48 м (1H,  $C^4H$ ), 6.37 с (1H,  $C^2H$ ), 6.87 д.д (1H,  $C^6H$ ,  $J$  17.1, 10.9 Гц), 7.13 с (1H, СН-тиазол). Спектр ЯМР $^{13}C$  (125 МГц,  $(CD_3)_2CO$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.91, 7.22, 15.60, 15.74, 17.68, 18.93, 19.92, 20.42, 22.70, 28.59, 34.65, 38.92, 44.79, 51.69, 56.45, 66.56, 78.67, 82.20, 97.56, 114.19, 116.58, 122.04, 126.54, 128.98, 131.05, 134.18, 139.26, 155.74, 164.71, 171.23, 216.37.  $M$  690.06.

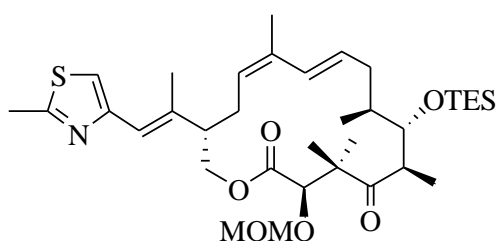
**(2S,4Z)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гепта-4,6-диен-1-ил-2,4,6-трихлорбензоат (57).** Выход 0.0029 г (5%). Бесцветная



жидкость,  $R_f$  0.51 (петролейный эфир-EtOAc, 4:1),  $[\alpha]_D^{20} -8.40$ , (с 3.355,  $CH_2Cl_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3082, 2970, 2925, 2856, 1739, 1576, 1549, 1507, 1437, 1373, 1272, 1120, 856, 734. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.78 с (3H,  $C^1CH_3$ ), 2.15 с

(3H,  $C^5CH_3$ ), 2.45 д.т (1H,  $C^3H_A$ ,  $J$  14.9, 7.9 Гц), 2.55 д.т (1H,  $C^3H_B$ ,  $J$  14.9, 6.8 Гц), 2.63 с (3H,  $CH_3$ -тиазол), 2.75 д.д.д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  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,  $=C^7H_A$ ,  $J$  10.9 Гц), 5.22 д (1H,  $=C^7H_B$ ,  $J$  17.2), 5.45 д.д (1H,  $C^4H$ ,  $J$  7.2, 7.3 Гц), 6.40 с (1H,  $C^2H$ ), 6.85 д.д (1H,  $C^6H$ ,  $J$  10.8, 17.3 Гц), 7.10 (1H,  $=CHS$ -тиазол), 7.55 уш.с ( $2H_{аром}$ ), 7.55 уш.с ( $2H_{аром}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.9, 18.4, 19.2, 27.7, 48.90, 67.4, 113.6, 115.9, 121.6, 127.8, 128.2, 128.7, 132.2, 132.5, 133.5, 136.0, 137.8, 153.5, 163.4, 163.9. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 472.1 (100)  $[M+H]^+$ .  $M$  470.84.

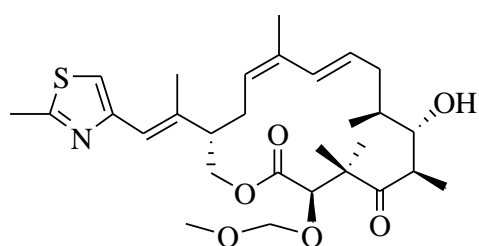
**(3R,6R,7S,8S,10E,12Z,15S)-3-(Метокси-метокси)-7-[(триэтилсилил)окси]-4,4,6,8,12-пентаметил-15-[(E)-1-(2-метилтиазол-4-ил)-проп-1-ен-2-ил]оксациклогексадека-10,12-диен-2,5-дион (58).** К перемешиваемому



раствору соединения **56** (0.04 г, 0.058 ммоль) в 60 мл (1.0 ммоль) дегазированного  $CH_2Cl_2$  добавляли второго поколения реагент Граббса (10 мол.%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, фильтровали через

слой SiO<sub>2</sub>, промывая последовательно CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и Et<sub>2</sub>O. Объединенные фильтраты концентрировали на вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>(петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход 0.0175 г (45%). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.62-0.66 м (9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96-1.00 м (6H, Si(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.03 д (3H, C<sup>8</sup>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 6.9 Гц), 1.08 с (3H, C<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 1.10 д (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 6.8 Гц), 1.32 с (3H, C<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 1.42-1.46 м (1H, C<sup>8</sup>H), 1.80 с (3H, C<sup>12</sup>CH<sub>3</sub>), 2.01-2.05 м (1H, C<sup>9</sup>H<sub>A</sub>), 2.09 с (3H, C<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 2.09-2.13 м (1H, C<sup>14</sup>H<sub>A</sub>), 2.18-2.22 м (1H, C<sup>9</sup>H<sub>B</sub>), 2.33-2.35 м (1H, C<sup>15</sup>H), 2.70 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 3.02 д.д.д (1H, C<sup>14</sup>H<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J 13.6, <sup>3</sup>J<sub>14B-13</sub> 11.4, <sup>3</sup>J<sub>14B-15</sub> 6.1 Гц), 3.21-3.23 м (1H, C<sup>6</sup>H), 3.36 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.85 д.д (1H, C<sup>7</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>7-8</sub> 7.7, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub> 1.8 Гц), 4.21-4.23 м (2H, C<sup>16</sup>H<sub>2</sub>), 4.43 с (1H, C<sup>3</sup>H), 4.67 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.36 д.д (1H, C<sup>13</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>13-14B</sub> 11.4, <sup>3</sup>J<sub>13-14B</sub> 5.2 Гц), 5.74 д.д.д (1H, C<sup>10</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>10-13</sub> 15.7, <sup>3</sup>J<sub>10-9A</sub> 10.7, <sup>3</sup>J<sub>10-9B</sub> 4.3 Гц), 6.38 с (1H, C<sup>1</sup>H), 6.71 д (1H, C<sup>11</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>11-10</sub> 15.7 Гц), 6.90 с (1H, СН-тиазол). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 5.49, 7.07, 16.73, 17.71, 18.25, 19.17, 20.50, 20.69, 23.10, 27.65, 35.50, 39.78, 44.26, 48.06, 51.81, 56.84, 65.23, 78.15, 80.00, 96.90, 115.26, 120.02, 126.17, 128.99, 129.12, 133.50, 139.86, 153.04, 164.42, 170.52, 216.77.

**(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]окса-циклогексадека-10,12-диен-2,5-дион (59).** К перемешиваемому раствору

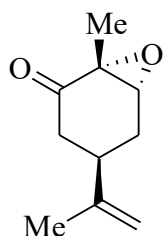


соединения **58** (0.0175 г, 0.027 ммоль) в 10 мл смеси растворителей MeOH-EtOH (1:1) добавляли камфора-10-сульфоокислоту (15 мол.%). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем нейтрализовали добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, упаривали, водный слой обрабатывали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>(петролейный эфир-EtOAc, 4:1). Выход 0.0085 г (60%). Бесцветное масло, R<sub>f</sub> 0.52 (петролейный эфир-EtOAc, 2:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +42 (с 0.17, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.00 с (3H, C<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 1.02 д (3H, C<sup>8</sup>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 6.9), 1.14 д (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 6.8), 1.30 с

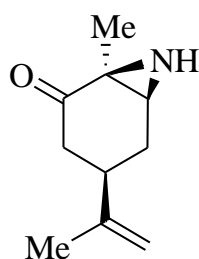
(3H, C<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 1.76 с (3H, C<sup>12</sup>CH<sub>3</sub>), 1.94 м (1H, C<sup>8</sup>H), 2.08 с (3H, C<sup>3</sup>H), 2.09 ддд (1H, C<sup>9</sup>H<sub>A</sub>, <sup>2</sup>J 13.8, <sup>3</sup>J<sub>9A-10</sub> 8.8, <sup>3</sup>J<sub>9A-8</sub> 6.7), 2.24 дт (1H, C<sup>14</sup>H<sub>A</sub>, <sup>2</sup>J 14.1, <sup>3</sup>J<sub>14A-13</sub> 7.1, <sup>3</sup>J<sub>14A-15</sub> 7.1), 2.52 дддд (1H, C<sup>15</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>15-14B</sub> 8.1, <sup>3</sup>J<sub>15-14A</sub> 7.1, <sup>3</sup>J<sub>15-16B</sub> 5.9, <sup>3</sup>J<sub>15-16A</sub> 4.6); 2.56 ддд (1H, C<sup>9</sup>H<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J 13.8, <sup>3</sup>J<sub>9B-10</sub> 6.2, <sup>3</sup>J<sub>9B-8</sub> 5.7), 2.72 ддд (1H, C<sup>14</sup>H<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J 14.1, <sup>3</sup>J<sub>14B-13</sub> 9.9, <sup>3</sup>J<sub>14B-15</sub> 8.1), 2.74 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол); 3.27 кд (1H, C<sup>6</sup>H, <sup>3</sup>J 6.8, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub> 2.6); 3.36 с (3H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.77 дд (1H, C<sup>7</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>7-8</sub> 6.9, <sup>3</sup>J<sub>6-7</sub> 2.6), 4.11 дд (1H, C<sup>16</sup>H<sub>A</sub>, <sup>2</sup>J 11.0, <sup>3</sup>J<sub>16A-15</sub> 4.6), 4.35 дд (1H, C<sup>16</sup>H<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J 11.0, <sup>3</sup>J<sub>16B-15</sub> 5.9), 4.37 с (1H, C<sup>3</sup>H), 4.65 д (1H, <sup>2</sup>J 7.0, H<sub>A</sub>-OCH<sub>2</sub>O), 4.68 д (1H, <sup>2</sup>J 7.0, H<sub>B</sub>-OCH<sub>2</sub>O), 5.26 дд (1H, C<sup>13</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>13-14B</sub> 9.9, <sup>3</sup>J<sub>13-14A</sub> 7.1), 5.70 ддд (1H, C<sup>10</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>10-11</sub> 15.7, <sup>3</sup>J<sub>10-9A</sub> 8.8, <sup>3</sup>J<sub>10-9B</sub> 6.2), 6.40 с (1H, C<sup>1</sup>H), 6.44 д (1H, C<sup>11</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>11-10</sub> 15.7), 6.94 с (1H, CH-тиазол). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 12.25, 16.26, 17.81, 18.73, 20.28, 20.55, 21.56, 28.45, 36.19, 36.43, 40.11, 48.31, 52.49, 56.70, 65.58, 72.41, 78.72, 96.96, 115.20, 119.58, 124.64, 128.63, 130.34, 134.82, 140.80, 151.75, 165.34, 170.08, 218.36. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 534 (100) [M+H]<sup>+</sup>. *M* 533.72.

### 3.6 Описание экспериментов к разделу 2.6.1

**Эпоксикарвон (63).** Получен согласно [12], выход 90%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +47 (с 1.6, CHCl<sub>3</sub>) (+47.7 (с 1.3, CHCl<sub>3</sub>)[140]). C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>. *M* 166.22



**(1S,4R,6S)-4-Изопропенил-1-метил-7-азабицикло[4.1.0]гептан-2-он (62).**

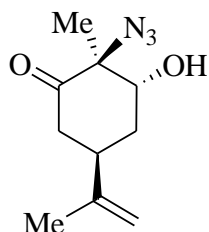


К раствору 0.05 г (0.024 ммоль) азиды **64** в 5 мл MeCN добавляли 0.08 г (0.3 ммоль) PPh<sub>3</sub> и массу кипятили в течение 6 ч. Раствор упаривали, остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали водным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали и остаток хроматографировали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.03 г (72%). *R*<sub>f</sub> 0.1 (петролейный эфир-EtOAc, 4:1), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +18 (с 1.6, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 1.37 с (3H, C<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 1.68 с (3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.82 д.д (1H, *J* 11.5 Гц), 2.10-2.20 м (2H), 2.48-2.56 м (2H), 2.60-2.70 м (2H), 4.65 с и 4.70 с

(2H, =CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 18.33, 20.01, 29.77, 40.69, 41.87, 44.58, 45.52, 119.15, 146.62, 209.92. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 166 [*M*+H]<sup>+</sup> (100%), 207 [*M*+H+MeCN]<sup>+</sup> (30%). *M* 165.23.

**(2S,3R,5R)-2-Азидо-3-гидрокси-5-изопропенил-2-метилциклогексанон**

**(63).** К раствору 0.2 г (1.23 ммоль) эпоксида **63** в 7 мл сухого MeOH добавляли 0.12 г (1.85 ммоль) NaN<sub>3</sub> и 0.1 г (1.87 ммоль) сухого NH<sub>4</sub>Cl.



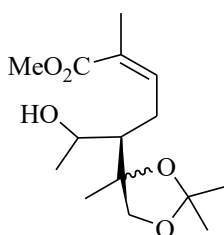
Реакционную массу кипятили 3 ч, затем добавляли 5 мл воды и метанол упаривали. Водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×5 мл), промыли насыщенным водным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub>,

упаривали и остаток хроматографировали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>.

Выход азидоспирта **64** 0.09 г (36%). *R<sub>f</sub>* 0.3 (петролейный эфир-EtOAc, 4:1), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> -53 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 1.46 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 1.73 с (3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.82-1.88 м (1H), 2.15-2.20 м (1H), 2.43 д.д (2H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, *J* 1.8, 11.2 Гц), 2.70-2.78 м (2H), 3.92 д.д (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 2.6, 5.5 Гц), 4.72 с (1H, OH), 4.8 с (1H, =CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: 18.33, 20.01, 29.77, 38.54, 41.96, 69.62, 74.00, 111.12, 146.29, 207.00. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 182.1 [*M*+H-N<sub>2</sub>] (100%), 223.1 [*M*+H-N<sub>2</sub>+MeCN]<sup>+</sup> (100%), 210 [*M*+H]<sup>+</sup> (30%). *M* 209.24. Найдено, %: C, 57.45; H, 7.21; N, 20.03. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 57.40; H, 7.23; N, 20.08; O, 15.29.

### 3.7 Описание экспериментов к разделу 2.6.2

**3,5-дидеокси-3-[(2Z,3R,2RS)-4-метокси-3-метил-4-оксобут-2-ен-1-ил]-2-С-метил-1,2-О-(1-метилэтилиден)пентитол (70), смесь изомеров в**

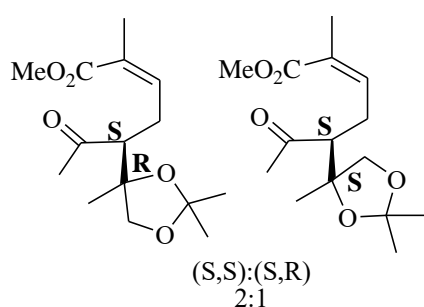


**соотношении 2:1.** В атмосфере аргона к перемешиваемому раствору альдегида **68** (0.32 г, 1.19 ммоль) в 10 мл абс. Et<sub>2</sub>O при -30 °С прибавляли по каплям 3.1 мл (2.38 ммоль) 2М раствора метилмагнийиодида в Et<sub>2</sub>O, перемешивали 1 ч при -30 °С. Затем

добавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl, органический слой отделяли, водный слой обрабатывали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме.

Полученный продукт хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 6:1). Выход 0.24 г (75%), светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.39 (петролейный эфир-EtOAc, 2:1),  $[\alpha]_D^{20} +17.9$ , ( $c$  2.75, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3487, 2981, 1714, 1643, 1456, 1435, 1369, 1251, 1215, 1136, 1049. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO),  $\delta$ , м.д.: 1.12\* с (3H, C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.15\* с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 1.17\* с (3H, C<sup>1'''</sup>CH<sub>3</sub>), 1.19\* с (3H, C<sup>1''''</sup>CH<sub>3</sub>), 1.25 с (3H, C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.28 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 1.30 с (3H, C<sup>1''''</sup>CH<sub>3</sub>), 1.33 с (3H, C<sup>1''''</sup>CH<sub>3</sub>), 1.65 м (1H, C<sup>3</sup>H), 1.85 с (3H, C<sup>3'</sup>CH<sub>3</sub>), 1.85\* с (3H, C<sup>3'</sup>CH<sub>3</sub>), 2.44-2.5\* м (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>A</sub>), 2.55-2.64 м (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>A</sub>), 2.7-2.77\* м (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>B</sub>), 2.81-2.89 м (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>B</sub>), 3.63\* д (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>A</sub>,  $J$  8.6 Гц), 3.7 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 д (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>A</sub>,  $J$  8.6 Гц), 3.85\* д (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>B</sub>,  $J$  8.6 Гц), 3.96 д (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>B</sub>,  $J$  8.5 Гц), 4.2 к.д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J$  6.6,  $J$  2 Гц), 6.1 (д.т, 1H, C<sup>2'</sup>H,  $J$  14.8,  $J$  6.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO),  $\delta$ , м.д.: 19.97, 22.36\*, 22.88, 23.09, 23.42\*, 24.96, 25.73\*, 26.10, 26.27\*, 27.01, 27.15\*, 50.58, 53.39, 65.71\*, 66.26, 73.30, 73.46\*, 84.02\*, 84.06, 108.00\*, 108.38, 125.47, 125.99\*, 145.05, 144.40\*, 168.11, 167.92\* (\* обозначены минорные изомеры). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 211 [ $M-C_3H_6O_2$ ]<sup>+</sup>(100), 179 [ $M-C_3H_6O_2-CH_3O$ ]<sup>+</sup>(30).  $M$  286.36.

**1,3-дидеокси-3-[(2Z,3S,4RS)-4-метокси-3-метил-4-оксобут-2-ен-1-ил]-4-С-метил-4,5-О-(1-метилэтилиден)пент-2-улоз (69), смесь изомеров в соотношении 2:1.** К перемешиваемому раствору спирта **70** (0.24 г, 0.84 ммоль) в

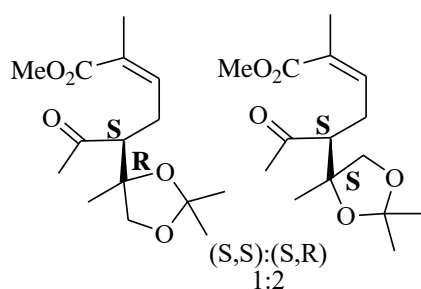


20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли PCC (0.23 г, 1.0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc,

10:1). Выход 0.18 г (76%). Бесцветная жидкость,  $R_f$  0.56 (петролейный эфир-EtOAc, 2:1),  $[\alpha]_D^{20} -2.0$ , ( $c$  1.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2983, 1712, 1647, 1465, 1435, 1369, 1246, 1217, 1130, 1058. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO),  $\delta$ , м.д.: 1.18 с (3H, C<sup>4</sup>Me), 1.24\* с (3H, C<sup>1''</sup>Me), 1.30\* с (3H, C<sup>4</sup>Me), 1.34 с (3H, C<sup>1''</sup>Me), 1.35\* с (3H, C<sup>1''</sup>Me), 1.40 с (3H, C<sup>1''</sup>Me), 1.85 к (3H, C<sup>3'</sup>Me,  $^4J$  1.4,  $^5J$  1.4,  $^5J$  1.4 Гц), 2.15\* с (3H, C<sup>1</sup>H), 2.20 с (3H, C<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 2.55 дддк (1H, C<sup>1'</sup>H<sub>A</sub>,  $^2J$  14.3,  $^3J$  8.3,  $^3J$  3.8,  $^5J$  1.4 Гц),

2.64 ддк (1H, C<sup>1</sup>H<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J 14.3, <sup>3</sup>J 10.5, <sup>3</sup>J 7.2, <sup>5</sup>J 1.4 Гц), 2.73\* ддк (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>, <sup>2</sup>J 14.9, <sup>3</sup>J 7.5, <sup>3</sup>J 4.4, <sup>5</sup>J 1.4 Гц), 2.80\* ддк (1H, C<sup>1</sup>H<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J 14.9, <sup>3</sup>J 10.0, <sup>3</sup>J 7.5, <sup>5</sup>J 1.4 Гц), 2.94\* дд (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>J 10.0, <sup>3</sup>J 4.4 Гц), 3.00 дд (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>J 10.5, <sup>3</sup>J 3.8 Гц), 3.70\* д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>A</sub>, <sup>2</sup>J 8.6 Гц), 3.71 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>A</sub>, <sup>2</sup>J 8.8 Гц), 4.00\* д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J 8.6 Гц), 4.06 д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J 8.8 Гц), 5.88 дк (1H, C<sup>2</sup>H, <sup>3</sup>J 8.3, <sup>3</sup>J 7.2, <sup>4</sup>J 1.4 Гц), 5.91\* тк (1H, C<sup>2</sup>H, <sup>3</sup>J 7.5, <sup>3</sup>J 7.5, <sup>4</sup>J 1.4 Гц). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), δ, м.д.: 20.71, 20.73\*, 22.09, 25.03\*, 26.46\*, 27.07, 27.43, 27.93\*, 28.45\*, 29.26, 32.42\*, 33.86, 51.55, 60.47\*, 60.54, 72.38\*, 74.39, 82.38\*, 82.84, 109.89\*, 110.07, 129.16\*, 129.30, 140.35, 140.67\*, 168.22, 209.83, 210.25\* (\* обозначены минорные изомеры). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 209.1 [*M*-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100), 177 [*M*-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (30). *M* 284.34.

**1,3-дидеокси-3-[(2Z,3S,4RS)-4-метокси-3-метил-4-оксобут-2-ен-1-ил]-4-С-метил-4,5-О-(1-метилэтилиден)пент-2-улоз (69), смесь изомеров в соотношении 1:2.** К перемешиваемому раствору кетона **69** (2:1) (0.145 г, 0.51

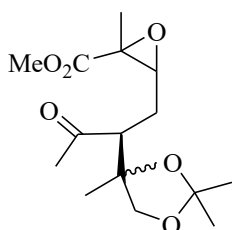


ммоль) в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 60% МСРВА (0.146 г, 0.76 ммоль). Полученный раствор перемешивали при кипячении в течение 24 ч, затем реакционную массу охлаждали до комнатной и добавляли Et<sub>3</sub>N (0.7 мл, 5.1 ммоль), упаривали, концентрировали на

вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход 0.04 г (40%). Бесцветная жидкость, *R<sub>f</sub>* 0.39 (петролейный эфир-EtOAc, 2:1), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> +7.5, (*c* 2.63, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, *ν*, см<sup>-1</sup>: 2983, 1712, 1647, 1465, 1435, 1369, 1246, 1217, 1130, 1058. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), δ, м.д.: 1.16 с (3H, C<sup>1''</sup>CH<sub>3</sub>), 1.23\* с (3H, C<sup>1''</sup>CH<sub>3</sub>), 1.30\* с (3H, C<sup>1''</sup>CH<sub>3</sub>), 1.33 с (3H, C<sup>1''</sup>CH<sub>3</sub>), 1.35\* с (3H, C<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 1.39 с (3H, C<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 1.84\* с (3H, C<sup>3'</sup>CH<sub>3</sub>), 1.84 с (3H, C<sup>3'</sup>CH<sub>3</sub>), 2.14\* с (3H, COCH<sub>3</sub>), 2.20 с (3H, COCH<sub>3</sub>), 2.5-2.8 м (4H, 2C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2.93\* д,д (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 4.2, *J* 10.1 Гц), 3.00 д,д (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 3.6, *J* 10.5 Гц), 3.69\* д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>A</sub>, *J* 8.6 Гц, CH<sub>2</sub>O), 3.71 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>A</sub>, *J* 8.8 Гц, CH<sub>2</sub>O), 4.00\* д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>B</sub>, *J* 8.6 Гц, CH<sub>2</sub>O), 4.05 д (1H, C<sup>5</sup>H<sub>B</sub>, *J* 8.8 Гц, CH<sub>2</sub>O), 5.90 д,т (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 15.1, *J* 7.4 Гц). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, δ, м.д.):

19.83\*, 21.18, 24.15\*, 25.55\*, 26.18, 26.53, 27.04\*, 27.58\*, 28.39, 31.56\*, 33.00, 50.68, 59.57, 59.64, 71.47\*, 73.52, 81.50\*, 81.97, 109.01\*, 109.21, 128.28\*, 128.41, 139.50, 139.82\*, 167.36, 209.01, 209.43\* (\* обозначены минорные изомеры). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 209.1 [ $M-C_3H_6O_2$ ]<sup>+</sup> (100), 176.9 [ $M-C_3H_6O_2-CH_3O$ ]<sup>+</sup> (30).  $M$  284.34.

**1,3-дидеокси-3-[[3-(метоксикарбонил)-3-метилоксиран-2-ил]метил]-4-С-метил-4,5-О-(1-метилэтилиден)пент-2-улоз (71), смесь изомеров в соотношении 2:1.** К перемешиваемому раствору кетона **69** (2:1) (0.063 г, 0.22

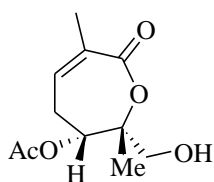


ммоль) в 5 мл  $CH_2Cl_2$  добавляли ацетат натрия (0.036 г, 0.44 ммоль) и 60% МСРВА (0.063 г, 0.37 ммоль). Полученный раствор перемешивали при кипячении в течение 24 ч, затем

реакционную массу охлаждали до комнатной и добавляли  $Et_3N$  (0.3 мл, 2.2 ммоль), упаривали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на  $SiO_2$  (петролейный эфир- $EtOAc$ , 10:1). Выход 0.02 г (30%), бесцветная жидкость,  $R_f$  0.37 (петролейный эфир- $EtOAc$ , 2:1),  $[\alpha]_D^{20} +24.9$ , ( $c$  0.42,  $CH_2Cl_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2985, 2935, 1737, 1712, 1454, 1435, 1381, 1247, 1197, 1151, 1114, 1060, 983. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц,  $(CD_3)_2CO$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.13\* с (3H,  $C^{1'''}CH_3$ ), 1.20 с (3H,  $C^{1'''}CH_3$ ), 1.28 с (3H,  $C^{1'''}CH_3$ ), 1.31\* с (3H,  $C^{1'''}CH_3$ ), 1.32 с (3H,  $C^4CH_3$ ), 1.43\*с (3H,  $C^4CH_3$ ), 1.469\* и 1470 оба с (3H,  $C^3CH_3$ ), 1.70-1.77 и 1.90-2.00 оба м (2H,  $C^1H$ ), 2.20 с (3H,  $COCH_3$ ), 2.25\* с (3H,  $COCH_3$ ), 2.90\* т (1H,  $C^3H$ ,  $J$  6.8 Гц), 2.97 т (1H,  $C^3H$ ,  $J$  6.2 Гц), 3.08 д.д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  4.4,  $J$  10.2 Гц), 3.10\* д.д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  8.6,  $J$  3.3 Гц), 3.28\* с (3H,  $OCH_3$ ), 3.73 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.67 д (2H,  $C^5H$ ,  $J$  8.6 Гц), 3.93\* д.д (2H,  $C^5H$ ,  $J$  8.6,  $J$  3.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц,  $(CD_3)_2CO$ ),  $\delta$ , м.д.): 18.57, 21.10\*, 23.70, 25.50, 26.15\*, 26.39\*, 26.76, 29.18, 31.90\*, 51.60, 56.12, 56.32\*, 61.68\*, 61.83, 71.34, 73.47\*, 81.48, 109.06, 169.98, 209.36 (\* обозначены минорные изомеры). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 243.1 [ $M-C_3H_6O_2+H_2O$ ]<sup>+</sup> (100), 225 [ $M-C_3H_6O_2$ ]<sup>+</sup> (30).  $M$  300.35.

**(5Z,2R,3R)-2-(гидроксиметил)-2,6-диметил-7-оксо-2,3,4,7-тетрагидрооксепин-3-ил ацетат (72).** К перемешиваемому раствору кетона **69** (2:1) (0.05 г, 0.17 ммоль) в 5 мл  $CH_2Cl_2$  при 0 °С добавляли трифторнадуксусную

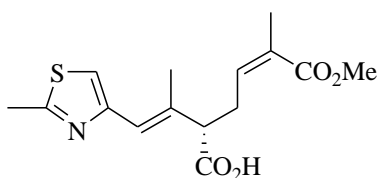




кислоту в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , приготовленную добавлением трифторуксусного ангидрида (0.5 мл) к 30% перекиси водорода (0.089 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0 °С. Затем добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$ , органический слой отделяли, водный слой обрабатывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали, концентрировали на вакууме. Полученный продукт хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир-EtOAc, 2:1). Выход 0.0125 г (25%), светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.3 (петролейный эфир-EtOAc, 1:1),  $[\alpha]_D^{20} -57$ , ( $c$  0.215,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3456, 2954, 1724, 1452, 1375, 1244, 1122, 1049. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (500 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 1.83 с (3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 2.02 с (3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.40 ддк (1H,  $\text{C}^4\text{H}_A$ ,  $^2J$  18.2,  $^3J$  6.5,  $^3J$  3.8,  $^5J$  1.4 Гц), 2.60 ддк (1H,  $\text{C}^4\text{H}_B$ ,  $^2J$  18.2,  $^3J$  12.9,  $^3J$  2.8,  $^5J$  1.4 Гц), 4.10 д (1H,  $\text{H}_A$ ,  $^2J$  10.9 Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.15 д (1H,  $\text{H}_B$ ,  $^2J$  10.9 Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.42 д.д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $^3J$  12.9,  $^3J$  3.8 Гц), 6.75 дк (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $^3J$  6.5,  $^3J$  2.8,  $^4J$  1.4 Гц). ЯМР<sup>13</sup>C (125 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.01, 20.74, 21.34, 24.54, 68.27, 72.18, 81.37, 128.15, 140.52, 165.35, 170.83. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 229.1 [ $M+\text{H}$ ]<sup>+</sup>(100), 246 [ $M+\text{H}_2\text{O}$ ]<sup>+</sup>(30), 270 [ $M+\text{H}+\text{MeCN}$ ]<sup>+</sup>(70).  $M$  228.2.

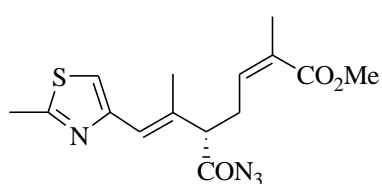
### 3.8 Описание экспериментов к разделу 2.6.3

**(2S,4Z)-6-Метокси-5-метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]-6-оксогекс-4-еноновая кислота (75).** К перемешиваемому раствору альдегида **74** (0.2 г, 0.68 ммоль) в 20 мл смеси растворителей *t*-BuOH-ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$  (5:5:1) добавляли 6.0 мл 2-метилбут-2-ена, 0.27 г (1.71 ммоль)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  и 0.32 г (3.55 ммоль)  $\text{NaClO}_2$ . Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, отфильтровывали, осадок промывали EtOAc. Фильтрат сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент EtOAc). Выход 0.17 г (81%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.15 (EtOAc),  $[\alpha]_D^{20} +16.8$  ( $c$  1.05,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3351, 2971, 2927, 2875, 1714, 1582, 1437, 1374, 1246, 1222,



1120, 1130, 1090. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.88 с (3H,  $\text{C}^5\text{CH}_3$ ), 2.05 с (3H,  $\text{C}^1\text{CH}_3$ ), 2.72 с (3H,  $\text{CH}_3$ -тиазол), 2.93–2.95 м (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.73 с (3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.93–4.01 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 5.94 т (1H,  $=\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  7.0 Гц), 6.51 с (1H,  $=\text{C}^2\text{H}$ ), 6.93 с (1H,  $=\text{CH}$ -тиазол). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 16.5, 19.0, 20.6, 30.9, 51.2, 57.5, 114.9, 120.8, 126.2, 137.6, 142.1, 152.8, 166.1, 168.5, 189.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 310  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $M$  309.38. Найдено, %: С, 58.06; Н, 5.97; N, 4.34; S, 10.48.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С, 58.23; Н, 6.19; N, 4.53; S, 10.36; O, 20.69.

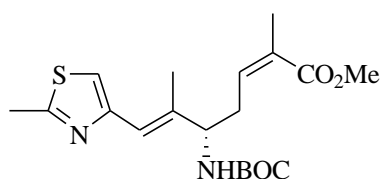
**(2Z,5S,6E)-Метил-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-5-(триаз-1-ен-2-ин-1-илкарбонил)-гепта-2,6-диеноат (76).** К раствору 0.12 г (0.39 ммоль)



кислоты **75** в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли при перемешивании 0.21 мл (1.55 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  и 0.11 г (0.39 ммоль) DPPA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, концентрировали

на вакууме, остаток очищали на  $\text{SiO}_2$  методом колоночной хроматографии (петролейный эфир- $\text{EtOAc}$ , 10:1). Выход 0.098 г (76%). Ярко-желтая жидкость,  $R_f$  0.55 (петролейный эфир- $\text{EtOAc}$ , 2:1),  $[\alpha]_D^{20} +2.0$  ( $c$  0.3,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2952, 2926, 2261, 1715, 1506, 1490, 1456, 1436, 1211, 1186, 1133, 1026, 963. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.94 с (3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 2.10 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 2.72 с (3H,  $\text{CH}_3$ -тиазол), 2.89-2.94 м (2H,  $\text{C}^4\text{CH}_2$ ), 3.75 с (3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.21 т (1H,  $\text{C}^5\text{CH}$ ,  $J$  6.6 Гц), 5.96 т (1H,  $=\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  7.2 Гц), 6.54 с (1H,  $=\text{C}^7\text{H}$ ), 6.98 с (1H,  $=\text{CH}$ -тиазол). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.6, 19.2, 20.7, 35.5, 51.4, 62.6, 116.5, 129.8, 130.3, 137.1, 137.5, 152.1, 165.1, 168.3, 178.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 335  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $M$  334.39. Найдено, %: С, 53.64; Н, 5.27; N, 16.55; S, 9.50.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С, 53.88; Н, 5.43; N, 16.75; S, 9.59; O, 14.35.

**(2Z,5S,6E)-Метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)-амино]-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-гепта-2,6-диеноат (77).** В реактор помещали 0.08 г (0.24



ммоль) соединения **76** и с помощью силиконовой бани обеспечивали нагрев до 130 °С. Через 2 ч реактор охлаждали до 80 °С, прикапывали 10 мл трет-

бутанола, полученную смесь выдерживали при кипячении еще 2 ч. Затем

реакционную массу концентрировали на вакууме, остаток очищали на SiO<sub>2</sub> методом колоночной хроматографии (петролейный эфир-EtOAc, 10:1). Выход 0.075 г (82%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.85 (петролейный эфир-EtOAc, 2:1),  $[\alpha]_D^{20} +3.1$  ( $c$  0.26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3355, 2925, 2853, 1714, 1706, 1506, 1490, 1456, 1436, 1367, 1246, 1185, 1165, 964. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.42 с (9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.92 с (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>), 2.06 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.71 с (3H, CH<sub>3</sub>-тиазол), 2.80–2.91 м (2H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 3.75 с (3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.18–4.26 м (1H, C<sup>5</sup>H), 5.11–5.12 м (1H, NH), 5.96 т (1H, =C<sup>7</sup>H,  $J$  7.2 Гц), 6.49 с (1H, =C<sup>3</sup>H), 6.92 с (1H, =CH-тиазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 15.8, 19.1, 20.6, 28.4, 29.7, 51.5, 57.6, 79.7, 115.5, 118.7, 130.2, 138.5, 139.2, 152.8, 155.4, 164.5, 168.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 382 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.  $M$  380.50. Найдено, %: С, 59.79; Н, 7.53; N, 7.43; S, 8.31. С<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С, 59.97; Н, 7.42; N, 7.36; S, 8.43; O, 16.82.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обоснован и выполнен синтетический проект по конструированию новой топологии EроD на основе доступных хиральных синтонов. Получены хиральные блоки для синтеза природных эпотилонов, 2,3-азиридирилкарвон и ключевой блок для иксабепилона. При выполнении работы был разработан простой и эффективный *one-pot* синтез C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> фрагмента из R-(–)-пантолактона. При синтезе C<sup>1</sup>-C<sup>9</sup> и C<sup>10</sup>-C<sup>21</sup> блоков оптимизирована высокостереоселективная реакция альдольной конденсации. Отработаны методы макролактонизации: классическая по Ямагучи, альтернативные по Джулиа-Кочински и метатезисная циклизация в присутствии катализатора Граббса 2 поколения. Обнаружено, что для первичных спиртов классический метод малоэффективен из-за преимущественного побочного ацилирования первичной спиртовой группы. В реакции макролактонизации по Джулиа-Кочински выявлена неблагоприятная циклизации Z,E-изомеризация ациклического предшественника. Метатезисной макролактонизацией впервые получен циклический 16-членный C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>-модифицированный аналог эпотилона D в 16 стадий из R-(–)-карвона с общим выходом 1.1%.

**ВЫВОДЫ**

1. Результатом выполнения работы стал полный синтез нового аналога эпотилона D с использованием доступных и дешевых исходных соединений (*R*-(-)-карвон, *R*-(-)-пантолактон,  $\gamma$ -бутиролактон) и исследование его противораковых свойств.

2. Предложена схема получения (1*R*)-1-(1,3-дителиолан-2-ил)-1-метоксиметокси-2,2-диметилпентан-3-она – хирального блока для C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> фрагмента эпотилона с выходом 76% на основе доступного природного *R*-(-)-пантолактона.

3. Разработан высокостереоселективный синтез C<sup>1</sup>-C<sup>9</sup> и C<sup>1</sup>-C<sup>21</sup> ациклических предшественников аналога эпотилона D. Найдены оптимальные условия енолизации (1*R*)-1-(1,3-дителиолан-2-ил)-2,2-диметил-1-метоксиметоксипентан-3-она и проведения альдольной конденсации с C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup> и C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup> альдегидами.

4. В реализации подхода макролактонизации по Джулиа-Кочински 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 с выходом 28 % соответствующий ациклический сложный эфир.

5. Разработан полный синтез из *R*-(-)-карвона нового 10,11-дегидроаналога эпотилона D. Ключевые этапы подхода включают оригинальный вариант дециклизации *R*-(-)-карвона с сохранением его *Z*-тризамещенной двойной связи с получением важной спиртовой компоненты сложного эфира для метатезисной циклизации; в синтезе новой топологии кислотной компоненты данного эфира задействованы *R*-(-)-пантолактон (8 стадий) и  $\gamma$ -бутиролактон; в финале межмолекулярная конденсация кислотной и спиртовой компонент и внутримолекулярная циклизация полученного  $\alpha,\omega$ -непределельного эфира выполнена с использованием катализатора Граббса. В итоге целевой аналог эпотилона D **59** в виде C<sup>3</sup>-метоксиметильного эфира получен из *R*-(-)-карвона в 16

стадий с общим выходом 1.1%.

6. В плане реализации в перспективе схем синтеза высокоактивных 12,13-азиридилилпроизводных и макролактамов топологии природного эпотилона В проведены поисковые исследования по разработке ряда «первичных» и базисных блоков:

а) разработан синтез 2,3-азиридилилпроизводного *R*-(-)-карвона из эпоксикарвона через стадии регио- и стереоселективного раскрытия эпоксидного кольца  $\text{NaN}_3$  в метанольном  $\text{NH}_4\text{Cl}$  с последующей обработкой  $\text{PPh}_3$

б) разработан синтез нового 2-(гидроксиметил)-2,6-диметил-7-оксо-2,3,4,7-тетрагидрооксипин-3-ил ацетата, предшественника для формирования ключевого природного тиазолсодержащего блока Ерo

с) на основе *R*-(-)-карвона разработан синтез (2*Z*,5*S*,6*E*)-метил-5-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеноата – ключевого синтетического блока для конвергентного синтеза иксабепилона.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. PRESS RELEASE № 224, Lyon/London, 3 February 2014.
2. Hofle, G. R. H. Epothilone, a myxobacterial metabolite with promising antitumor activity. Anticancer agents from natural products / G. R. H. Hofle, H. Reichenbach; editors G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman. – 1st ed. – FL, USA, CRC Press: Boca Raton, 2005. – P. 413-450. – ISBN 9781439813829.
3. Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties / K. Gerth, N. Bedorf, G. Hofle [et al.] – DOI 10.7164/antibiotics.49.560 // J. Antibiot. – 1996. – V. 49. – № 6. – P. 560-563.
4. Yang, Y. H. Research progress on the source, production, and anti-cancer mechanisms of paclitaxel / Y. H. Yang, J. W. Mao, X. L. Tan. – DOI 10.1016/S1875-5364(20)60032-2 // Chin. J. Nat. Med. – 2020. – V. 18. – № 12. – P. 890-897.
5. Epothilones as lead structures for the synthesis-based discovery of new chemotypes for microtubule stabilization / F. Feyen, F. Cachoux, J. Gertsch [et al.] – DOI 10.1021/ar700157x // Acc. Chem. Res. – 2008. – V. 41. – № 1. – P. 21-31.
6. Cobham M. V. Ixabepilone: a new treatment option for the management of taxane-resistant metastatic breast cancer / M. V. Cobham, D. Donovan. – DOI 10.2147/CMAR.S5723 // Cancer Manag. Res. – 2009. – № 1. – P. 69-77.
7. Ixabepilone / A. Conlin, M. Fornier, C. Hudis [et al.] // Nat. Rev. Drug Discov. – 2007. – № 6. – P. 953-954.
8. Goodin, S. Ixabepilone: A novel microtubule-stabilizing agent for the treatment of metastatic breast cancer / S. Goodin. – DOI 10.2146/ajhp070628 // Am. J. Health Syst. Pharm. 2008. – V. 65. – № 21. – P. 2017-2026.
9. Patent US 8,143,415 B2. Processes for making epothilone compounds and analogs: 27 March 2012 / L. Parlanti, J. Yu. – 30 p.
10. Synthesis and biological activity of novel epothilone aziridines / A. Regueiro-Ren, R. M. Borzilleri, X. Zheng [et al.] – DOI 10.1021/ol016273w // Org. Lett. – 2001. – V. 3. – № 17. – P. 2693-2696.

11. Synthesis, chromatographic purification, and isolation of epothilone–folic acid conjugate BMS-753493 / S. – H. Kim, N. de Mas, L. Parlanti [et al.] – DOI 10.1021/op200023g // *Org. Process Res. Dev.* – 2011. – V. 15. – № 4. – P. 797-809.
12. Gokhale, M. Degradation of BMS-753493, a novel epothilone folate conjugate anticancer agent / M. Gokhale, A. Thakur, F. Rinaldi. – DOI 10.3109/03639045.2012.728226 // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2013. – V. 39. – № 9. – P. 1315-1327.
13. Литвяков, Н. В. Множественная лекарственная устойчивость. Механизмы возникновения и молекулярные маркеры / Н. В. Литвяков // *Сибирский онкологический журнал.* – 2005. – № 4. – С. 64-65.
14. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action / D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu [et al.] // *Cancer Res.* – 1995 – V. 55. – № 11. – P. 2325-2333.
15. Meurer-Grob, P. Microtubule structure at improved resolution / P. Meurer-Grob, J. Kasparian, R. H. Wade. – DOI 10.1021/bi010343p // *Biochemistry* – 2001. – V. 40. – № 27. – P. 8000-8008.
16. Kamath, K. Suppression of microtubule dynamics by epothilone B is associated with mitotic arrest / K. Kamath, M. A. Jordan // *Cancer Res.* – 2003. – V. 63. – № 18. – P. 6026-6031.
17. Nicolaou, K. C. Chemical biology of epothilones // K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis. – DOI 10.1002/(SICI)1521-3773(19980817)37:15<2014::AID-ANIE2014>3.0.CO;2-2 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1998. – V. 37. – № 15. – P. 2014-2045.
18. Wartmann, M. The biology and medicinal chemistry of epothilones / M. Wartmann, K. Altmann. – DOI 10.2174/1568011023354489 // *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents.* – 2002. – V. 2. – № 1. – P. 123-148.
19. Kowalski, R. J. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol(R)) / R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel. – DOI 10.1074/jbc.272.4.2534 // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – № 4. – P. 2534-2541.



20. Forli, S. Epothilones: From discovery to clinical trials / S. Forli. – DOI 10.2174/1568026614666141130095855 // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2014. – V. 14. – № 20. – P. 2312-2321.

21. Interaction of epothilone analogs with the paclitaxel binding site: relationship between binding affinity, microtubule stabilization, and cytotoxicity / R. M. Buey, J. F. Diaz, J. M. Andreu [et al.] – DOI 10.1016/j.chembiol.2004.01.014 // *Chem. Biol.* – 2004. – V. 11. – № 2. – P. 225-236.

22. Cheng, H. Synthesis & antitumor activity of epothilones B and D and their analogs / H. Cheng, G. Huang. – DOI 10.4155/fmc-2017-0320 // *Future Med. Chem.* – 2018. – V. 10. – № 12. – P. 1483-1496.

23. Synthesis, biological profiling and determination of the tubulin-bound conformation of 12-aza-epothilones (azathilones) / A. Jantsch, L. Nieto, J. Gertsch [et al.] – DOI 10.3390/molecules21081010 // *Molecules.* – 2016. – V. 21. – № 8. – P. 1010.

24. Brogdon, C.F. Development of other microtubule-stabilizer families: The epothilones and their derivatives / C. F. Brogdon, F. Y. Lee, R. M. Canetta. – DOI 10.1097/CAD.0000000000000071 // *Anticancer Drugs.* – 2014. – V. 25. – № 5. – P. 599-609.

25. Galmarini, C. M. EPO-906 (Novartis) / C. M. Galmarini, C. Dumontet // *IDrugs.* – 2003. – V. 6. – № 12. – P. 1182-1187.

26. Patupilone (epothilone B, EPO906) inhibits growth and metastasis of experimental prostate tumors in vivo / T. O'Reilly, P. M. J. McSheehy, F. Wenger [et al.] – DOI 10.1002/pros.20289 // *Prostate.* – 2005. – V. 65. – № 3. – P. 231-240.

27. Continuous low-dose infusion of patupilone increases the therapeutic index in mouse and rat tumour models / M. Becquet, L. Laborde, C. Texier [et al.] – DOI 10.1097/CAD.0000000000000639 // *Anticancer Drugs.* – 2018. – V. 29. – № 7. – P. 691-701.

28. Patupilone (epothilone B) inhibits growth and survival of multiple myeloma cells in vitro and in vivo/ B. Lin, L. Catley, R. LeBlanc [et al.] – DOI 10.1182/blood-2004-06-2499 // *Blood.* – 2005. – V. 105. – № 1. – P. 350-357.

29. A phase II study evaluating the safety and efficacy of patupilone in patients

with platinum refractory/resistant ovarian, primary fallopian, or peritoneal cancer / W. M. Smit, J. Sufliarsky, T. L. Werner [et al.] – DOI 10.1200/jco.2009.27.15\_suppl.5563 // J. Clin. Oncol. – 2009. – V. 27 – P. 5563.

30. Efficacy of patupilone in advanced local or metastatic gastric cancer: A phase II a trial / K. W. Hsin, M. Boyer, M. Ducreux [et al.] – DOI 10.1200/jco.2006.24.18\_suppl.4069 // J. Clin. Oncol. – 2006. – V. 24. – P. 4069.

31. Multicenter phase 2 study of patupilone for recurrent or progressive brain metastases from non-small cell lung cancer / L. Nayak, L. M. DeAngelis, H. I. Robins [et al.] – DOI 10.1002/cncr.29636 // Cancers. – 2015. – V. 121. – № 23. – P. 4165-4172.

32. Patupilone in patients with pretreated metastatic/locally recurrent colorectal cancer: Results of the Phase II CINATRA trial / S. Y. Moorcraft, I. Chau, C. Peckitt [et al.] – DOI 10.1007/s10637-013-9990-3 // Investig. New Drugs. – 2013. – V. 31. – № 5. – P. 339-1344.

33. Phase II trial of patupilone in patients with brain metastases from breast cancer / D. M. Peereboom, C. Murphy, M. S. Ahluwalia [et al.] – DOI 10.1093/neuonc/not305 // Neuro-oncology. – 2014 – V. 16. – № 4. – P. 579-583.

34. Phase II trial of weekly patupilone in patients with castration-resistant prostate cancer/ A. Hussain, R. S. DiPaola, A. D. Baron [et al.] – DOI 10.1093/annonc/mdn665 // Ann. Oncol. – 2009. – V. 20. – № 3. – P. 492-497.

35. A phase 2 study of patupilone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: Canadian Urologic Oncology Group study P07a. / K. N. Chi, E. Beardsley, B. J. Eigl [et al.] – DOI 10.1093/annonc/mdr336 // Ann. Oncol. – 2012. – V. 23. – № 1. – P. 53-58.

36. Randomized, open-label, phase III study comparing patupilone (EPO906) with pegylated liposomal doxorubicin in platinum-refractory or -resistant patients with recurrent epithelial ovarian, primary fallopian tube, or primary peritoneal cancer / N. Colombo, E. Kutarska, M. Dimopoulos [et al.] – DOI 10.1200/JCO.2011.38.8082 // J. Clin. Oncol. – 2012. – V. 30. – № 31. – P. 3841-3847.

37. Krause, W. Differences and similarities of Epothilones / W. Krause, U.

Klar. – DOI 10.2174/157339411794474155 // *Cancer Treat. Rev.* – 2011. – V. 7. – № 1. – P. 10-36.

38. Argyriou, A. A. Epothilone-induced peripheral neuropathy: A review of current knowledge / A. A. Argyriou, P. Marmioli, G. Cavaletti, H. P. Kalofonos. – DOI 10.1016/j.jpainsymman.2011.02.022 // *J. Pain Symptom Manage.* – 2011. – V. 42. – № 6. – P. 931-940.

39. Patupilone (epothilone B) for recurrent glioblastoma: clinical outcome and translational analysis of a single-institution phase I/II trial / C. Oehler, K. Frei, E. J. Rushing [et al.] – DOI 10.1159/000339152 // *Oncology.* – 2012. – V. 83. – № 1. – P. 1-9.

40. Hunt, J. T. Discovery of ixabepilone / J. T. Hunt. – DOI 10.1158/1535-7163.MCT-08-0999 // *Mol. Cancer Ther.* – 2009. – V. 8. – № 2. – P. 275-281.

41. Mandhare, A. Azaepothilone B and its derivatives: A patent review / A. Mandhare, S. Biradar, A. Gurule. – DOI 10.1080/13543776.2016.1199688 // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2016. – V. 26. – № 8. – P. 891-905.

42. Vahdat, L. Ixabepilone: A novel antineoplastic agent with low susceptibility to multiple tumor resistance mechanisms / L. Vahdat. – DOI 10.1634/theoncologist.2007-0167 // *Oncologist.* – 2008. – V. 13. – № 3. – P. 214-221.

43. BMS-247550: A novel epothilone analog with a mode of action similar to paclitaxel but possessing superior antitumor efficacy / F. Y. Lee, R. Borzilleri, C. R. Fairchild [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – V. 7. – № 5. – P. 1429-1437.

44. Dawson, N. A. Epothilones in prostate cancer: review of clinical experience / N. A. Dawson. – DOI 10.1093/annonc/mdm175 // *Ann. Oncol.* – 2007. – V. 18. – P. 22-27.

45. Phase II trial of ixabepilone and carboplatin with or without bevacizumab in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer / D. Shipley, D. R. Spigel, H. A. Burris [et al.] – DOI 10.1016/j.lungcan.2012.06.008 // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28. – № 15. – P. 7601.

46. Phase II clinical trial of the epothilone B analog, ixabepilone, in patients with non-small-cell lung cancer whose tumors have failed first-line platinum-based

chemotherapy / J. Vansteenkiste, P. N. Lara, T. Le Chevalier [et al.] – DOI 10.1200/JCO.2006.09.7097 // J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 25. – № 23. – P. 3448-3455.

47. A phase II clinical trial of ixabepilone (Ixempra; BMS-247550; NSC 710428), an epothilone B analog, in patients with metastatic renal cell carcinoma / H. Huang, M. Menefee, M. Edgerly [et al.] – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-09-0379 // Clin. Cancer Res. – 2010. – V. 16. – № 5. – P. 1634-1641.

48. A phase 2 trial of ixabepilone plus cetuximab in first-line treatment of metastatic pancreatic cancer / C. M. Rocha Lima, E. H. Lin, G. P. Kim [et al.] // Cancer Res. – 2012. – V. 5. – № 5. – P. 155-160.

49. A phase II evaluation of ixabepilone in the treatment of recurrent/persistent carcinosarcoma of the uterus, an NRG Oncology / C. K. McCourt, W. Deng, D. S. Dizon [et al.] – DOI 10.1016/j.ygyno.2016.10.026 // Gynecol. Oncol. – 2017. – V. 144. – № 1. – P. 101-106.

50. Randomised phase II trial of weekly ixabepilone ± biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer / D. M. Roque, E. R. Siegel, N. Buza [et al.] – DOI 10.1038/s41416-022-01717-6 // Br. J. Cancer. – 2022. – V. 126. – № 12. – P. 1695-1703.

51. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment / E. S. Thomas, H. L. Gomez, R. K. Li [et al.] – DOI 10.1200/JCO.2007.12.6557 // J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 25. – № 33. – P. 5210-5217.

52. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane / J. A. Sparano, E. Vrdoljak, O. Rixe [et al.] – DOI 10.1200/JCO.2009.24.4244 // J. Clin. Oncol. – 2010. – V. 28. – № 20. – P. 3256-3263.

53. Efficacy and safety of Ixabepilone and Capecitabine in patients with advanced triple-negative breast cancer: a pooled analysis from two large phase III, randomized clinical trials / H. S. Rugo, H. Roche, E. Thomas [et al.] – DOI 10.1016/j.clbc.2018.07.024 // Clin. Breast Cancer. – 2018. – V. 18. – № 6. – P. 489-497.

54. Perez, E. A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-

negative) breast cancer / E. A. Perez, T. Patel, A. Moreno-Aspitia. – DOI 10.1007/s10549-010-0824-0 // Breast Cancer Res. Treat. – 2010. – V. 121. – № 2. – P. 261-271.

55. Phase I clinical and pharmacokinetic study of UTD1, a genetically engineered epothilone analog in patients with advanced solid tumors / P. Zhang, M. Sun, R. Qiu [et al.] – DOI 10.1007/s00280-011-1571-6 // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2011. – V. 68. – № 4. – P. 971-978.

56. Phase II trial of utidelone as monotherapy or in combination with capecitabine in heavily pretreated metastatic breast cancer patients / P. Zhang, Z. Tong, F. Tian [et al.] – DOI 10.1186/s13045-016-0297-7 // J. Hematol. Oncol. – 2016. – V. 9. – № 1. – P. 1-9.

57. Anti-HER2 antibody inetetamab plus camrelizumab and utidelone for pretreated HER2-positive advanced breast cancer: A single-arm, multicenter, phase 2 study / M. Yan, H. Lv, L. Niu [et al.] – DOI 10.1200/jco.2022.40.16\_suppl.e13030?af=r // J. Clin. Oncol. – 2022. – V. 40. – № 16. – P. e13030.

58. Efficacy of utidelone plus capecitabine versus capecitabine for heavily pretreated, anthracycline- and taxane-refractory metastatic breast cancer: Final analysis of overall survival in a phase III randomised controlled trial / B. Xu, T. Sun, Q. Zhang [et al.] – DOI 10.1016/j.annonc.2020.10.600 // Ann. Oncol. – 2021. – V. 32. – № 2. – P. 218-228.

59. Chinese society of clinical oncology (CSCO) breast cancer guidelines 2022 / Z. Jiang, J. Li, J. Chen [et al.] // Breast Cancer Res. – 2022. – V. 3. – P. 13.

60. Lee, J. J. Development of novel chemotherapeutic agents to evade the mechanisms of multidrug resistance (MDR) / J. J. Lee, S. M. Swain. – DOI 10.1053/j.seminoncol.2005.09.013 // Semin. Oncol. – 2005 – V. 32. – P. 22-26.

61. 12,13-Aziridinyl epothilones. Stereoselective synthesis of trisubstituted olefinic bonds from methyl ketones and heteroaromatic phosphonates and design, synthesis, and biological evaluation of potent antitumor agents / K. C. Nicolaou, D. Rhoades, Y. Wang [et al.] – DOI 10.1021/jacs.7b02655 // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – V. 139. – № 21. – P. 7318-7334.

62. Direct stereospecific synthesis of unprotected N-H/N-Me aziridines from olefins / J. L. Jat, M. P. Paudyal, H. Gao [et al.] – DOI 10.1126/science.1245727 // Science. – 2014. – V. 343. – № 6166. – P. 61-65.
63. Patent US 2007/0276018 A1. Aziridinyl-epothilone compounds: 29 November 2007 / G. Vite, F. Lee, C. Leamon, I. R. Vlahov. – 46 p.
64. The chemistry and biology of epothilones—The wheel keeps turning / K. - H. Altmann, B. Pfeiffer, S. Arseniyadis [et al.] – DOI 10.1002/cmdc.200600206 // ChemMedChem. – 2007. – V. 2. – № 4. – P. 396-423.
65. The binding mode of epothilone A on  $\alpha,\beta$ -tubulin by electron crystallography / J. H. Nettles, H. Li, B. Cornett [et al.] – DOI 10.1126/science.1099190 // Science. – 2004. – V. 305. – № 5685. – P. 866-869.
66. A novel application of a Pd(0)-catalyzed nucleophilic substitution reaction to the regio- and stereoselective synthesis of lactam analogues of the epothilone natural products / R. M. Borzilleri., X. Zheng, R. J. Schmidt [et al.] – DOI 10.1021/ja001899n // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – V. 122. – № 37. – P. 8890-8897.
67. Design, synthesis, and biological investigation of epothilone B analogues featuring lactone, lactam, and carbocyclic macrocycles, epoxide, aziridine, and 1,1-difluorocyclopropane and other fluorine residues / K. C. Nicolaou, G. Y. Shelke, D. B. Dherange [et al.] – DOI 10.1021/acs.joc.0c00123 // J. Am. Chem. Soc. – 2020. – № 85. – № 5. – P. 2865-2917.
68. TMSCF<sub>3</sub> as a convenient source of CF<sub>2</sub>=CF<sub>2</sub> for pentafluoroethylation, (aryloxy)tetrafluoroethylation, and tetrafluoroethylation / L. Li, C. Ni, Q. Xie [et al.] – DOI 10.1002/anie.201705734 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2017. – V. 56. – P. 9971-9975.
69. Label-free detection of protein–protein interactions on biochips / W. -S. Yeo, D. -H. Min, R. W. Hsieh [et al.] – DOI 10.1002/anie.200501363 // Angew.Chem.Int.Ed. – 2005. – V. 44. – № 34. – P. 5480-5483.
70. Purser, S. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur. – DOI 10.1039/B610213C // Chem. Soc. Rev. – 2008. – V. 37. – P. 320-330.

71. Applications of fluorine in medicinal chemistry / E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill [et al.] – DOI 10.1021/acs.jmedchem.5b00258 // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – № 21. – P. 8315-8359.

72. Epothilone A and B Novel 16-membered macrolides with cytotoxic activity: isolation, crystal structure, and conformation in solution / G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz [et al.] – DOI 10.1002/anie.199615671 // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1996. – V. 35. – № 1314. – P. 1567-1569.

73. Total syntheses of epothilones A and B via a macrolactonization-based strategy / K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia [et al.] – DOI 10.1021/ja971110h // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – № 34. – P. 7974-7991.

74. Kuzniewski, N. C. Total Synthesis of hypermodified epothilone analogs with potent in vitro antitumor activity / N. C. Kuzniewski, J. Gertsch, M. Wartmann, K.-H. Altmann. – DOI 10.1021/ol800089x // *Org.Lett.* – 2008. – V. 10. – № 6. – P. 1183-1186.

75. Discovery of (E)-9,10-dehydroepothilones through chemical synthesis: On the emergence of 26-trifluoro-(E)-9,10-dehydro-12,13-desoxyepothilone B as a promising anticancer drug candidate / A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda [et al.] – DOI 10.1021/ja046992g // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – № 35. – P. 10913-10922.

76. A derivative of staurosporine (CGP 41 251) shows selectivity for protein kinase C inhibition and in vitro anti-proliferative as well as in vivo anti-tumor activity / T. Meyer, U. Regenass, D. Fabbro [et al.] – DOI 10.1002/ijc.2910430519 // *Int. J. Cancer.* – 1989. – V. 43. – № 5. – P. 851-856.

77. Highly concise routes to epothilones: the total synthesis and evaluation of epothilone 490 / K. Biswas, H. Lin, J. T. Njardarson [et al.] – DOI 10.1021/ja0262333 // *J. Am. Soc.* – 2002. – V. 124. – № 33. – P. 9825-9832.

78. The synthesis, discovery, and development of a highly promising class of microtubule stabilization agents: Curative effects of desoxyepothilones B and F against human tumor xenografts in nude mice / T. C. Chou., O. A. O'Connor, W. P. Tong [et al.] – DOI 10.1073/pnas.131153098 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2001. – V. 98. –

№ 14. – P. 8113-8118.

79. Nicolaou, K. C. Total synthesis in search of potent antibody-drug conjugate payloads. From the fundamentals to the translational / K. C. Nicolaou, S. Rigol. – DOI 10.1021/acs.accounts.8b00537 // *Acc. Chem. Res.* – 2019. – V. 52. – № 1. – P. 127-129.

80. Ehrlich, P. Beiträge zur experimentellen pathologie und chemotherapie / P. Ehrlich – German: Akademische Verlags gesellschaft: Leipzig., 1909. – 260 p. – ISBN 978-1167584930.

81. The First FDA-approved antibody-drug conjugate / P. R. Hamann, L. M. Hinman, I. Hollander [et al.] – DOI 10.1055/s-0039-1691635 // *Bioconjugate Chem.* – 2002. – V. 13. – P. 47-58.

82. Preparation and characterization of monoclonal antibody conjugates of the calicheamicins: a novel and potent family of antitumor antibiotics / L. M. Hinman, P. R. Hamann, R. Wallace [et al.] // *Cancer Res.* – 1993. – V. 53. – P. 3336-3342.

83. Beck, A. Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates / A. Beck, L. Goetsch, C. Dumontet, N. Corvaia. – DOI 10.1038/nrd.2016.268 // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2017. – V. 16. – № 5. – P. 315-337.

84. Synthesis, microtubule-binding affinity, and antiproliferative activity of new epothilone analogs and of an EGFR-targeted epothilone-peptide conjugate / F. Z. Gaugaz, A. Chicca, M. Redondo-Horcajo [et al.] – DOI 10.3390/ijms20051113 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – V. 20. – № 5. – P. 1113-1131.

85. Charette, A. B. Enantioselective cyclopropanation of allylic alcohols with dioxaborolane ligands: scope and synthetic applications / A. B. Charette, H. Juteau, H. Lebel, C. Molinaro. – DOI 10.1021/ja982055v // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120. – № 46. – P. 11943-11952.

86. Cusack, N. J. 2,4,6-Tri-isopropylbenzenesulphonyl hydrazide: A convenient source of di-imide / N. J. Cusack, C. B. Reese, A. C. Risius, B. Roozepeikar. – DOI 10.1016/0040-4020(76)85128-9 // *Tetrahedron.* – 1976. – V. 32. – № 17. – P. 2157-2162.

87. Haukaas, M. H. Enantioselective Synthesis of 2-deoxy- and 2,3-dideoxyhexoses / M. H. Haukaas, G. A. O'Doherty. – DOI 10.1021/ol025844x // *Org.*



Lett. – 2002. – V. 4. – № 10. – P. 1771-1774.

88. Low, P. S. Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases / P. S. Low, W. A. Henne, D. D. Doorneweerd. – DOI 10.1021/ar7000815 // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – V. 41. – № 1. – P. 120-129.

89. Folate-maytansinoids: target-selective drugs of low molecular weight / C. A. Ladino, R. V. J. Chari, L. A. Bourret [et al.] – DOI 10.1002/(sici)1097-0215(19971210)73:6<859::aid-ijc16>3.0.co;2-# // *Int. J. Cancer.* – 1997. – V. 73. – № 6. – P. 859-864.

90. Leamon, C. P. Folate-targeted drug strategies for the treatment of cancer / C. P. Leamon // *Curr. Opin. Invest. Drugs.* – 2008. – V. 9. – № 12. – P. 1277-1286.

91. Synthesis, chromatographic purification, and isolation of epothilone–folic acid conjugate BMS-753493 / S. -H. Kim, N. deMas, L. Parlanti [et al.] – DOI 10.1021/op200023g // *Org. Process Res. Dev.* – 2011. – V. 15. – № 4. – P. 797-809.

92. Regioselective synthesis of folate receptor-targeted agents derived from epothilone analogs and folic acid / I. R. Vlahov, G. D. Vite, P. J. Kleindl [et al.] – DOI 10.1016/j.bmcl.2010.06.016 // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – № 15. – P. 4578-4581.

93. Patent WO 2007/140297 A2. Aziridinyl-epothilones compounds: 6 December 2007 / G. D. Vite, F. Y. Lee, C. P. Leamon [et al.] – 85 p.

94. Modular, targeted IDO inhibitor for cancer immunotherapy / X. Han, K. Cheng, Y. Xu [et al.] – DOI 10.1055/s-0040-1707564 // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – V. 142. – P. 2490-2496.

95. Total synthesis and biological evaluation of natural and designed tubulysins / K. C. Nicolaou, J. Yin, D. Mandal [et al.] – DOI 10.1021/jacs.5b12557 // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – № 5. – P. 1698-1708.

96. Murray, B. C. Chemistry and biology of tubulysins: antimetabolic tetrapeptides with activity against drug resistant cancers / B. C. Murray, M. T. Peterson, R. A. Fecik. – DOI 10.1039/c4np00036f // *Nat. Prod. Rep.* – 2015. – V. 32. – № 5. – P. 654-662.

97. Xiangming, X. Recent advances in the synthesis of tubulysins / X. Xiangming, G. K. Friestad, Y. Lei. – DOI 10.2174/13895575113139990063 // *Mini. Rev. Med. Chem.* – 2013. – V. 13. – № 11. – P. 1572-1578.
98. Total syntheses of tubulysins / T. Shibue, T. Hirai, I. Okamoto [et al.] – DOI 10.1002/chem.201000963 // *Chemistry.* – 2010. – V. 16. – № 38. – P. 11678-11688.
99. First total synthesis of tubulysin B / O. Pando, S. Dorner, R. Preusentanz [et al.] – DOI 10.1021/ol902320w // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – № 24. – P. 5567-5569.
100. Synthesis and structure-activity relationship studies of novel tubulysin U analogues—effect on cytotoxicity of structural variations in the tubuvaline fragment / S. P. Shankar, M. Jagodzinska, L. Malpezzi [et al.] – DOI 10.1039/C3OB27111K // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – № 14. – P. 2273-2287.
101. Total synthesis and biological evaluation of tubulysin U, tubulysin V, and their analogues / R. Balasubramanian, B. Raghavan, A. Begaye [et al.] – DOI 10.1021/jm8013579 // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – № 2. – P. 238-240.
102. Patterson, A. W. Expedient synthesis of N-methyl tubulysin analogues with high cytotoxicity / A. W. Patterson, H. M. Peltier, J. A. Ellman. – DOI 10.1021/jo800384x // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – № 12. – P. 4362-4369.
103. Tubulysins, new cytostatic peptides from myxobacteria acting on microtubulin. Production, isolation, physico-chemical and biological properties / F. Sasse, H. Steinmetz, J. Heil [et al.] – DOI 10.7164/antibiotics.53.879 // *J. Antibiot.* – 2000. – V. 53. – № 9. – P. 879-885.
104. Isolation, crystal and solution structure determination, and biosynthesis of tubulysins—powerful inhibitors of tubulin polymerization from myxobacteria / H. Steinmetz, N. Glaser, E. Herdtweck [et al.] – DOI 10.1002/anie.200460147 // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2004. – V. 43. – № 37. – P. 4888-4892.
105. Pre-clinical evaluation of EC1456, a folate-tubulysin anti-cancer therapeutic / J. A. Reddy, R. Dorton, A. Bloomfield [et al.] – DOI 10.1038/s41598-018-27320-5 // *Sci. Rep.* – 2018. – V. 8. – № 1. – P. 8943-8952.
106. Preclinical pharmacokinetics and oral bioavailability of BMS-310705, a

novel epothilone B analog / A. V. Kamath, M. Chang, F. Y. Lee [et al.] – DOI 10.1007/s00280-004-0928-5 // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2005. – V. 56. – № 2. – P. 145-153.

107. Synthesis, chromatographic purification, and isolation of epothilone-folic acid conjugate BMS- 753493 / S. H. Kim, N. deMas, L. Parlanti [et al.] – DOI 10.1021/op200023g // *Org. Process Res. Dev.* – 2011. – V. 15. – № 4. – P. 797-809.

108. Foley, C. N. Synthesis and evaluation of a linkable functional group-equipped analogue of the epothilones / C. N. Foley, L. -A. Chen, D. L. Sackett, J. L. Leighton. – DOI 10.1021/acsmmedchemlett.7b00131 // *ACS Medicinal Chem. Lett.* – 2017. – V. 8. – № 7. – P. 701-704.

109. Discovery of (E)-9,10-dehydroepothilones through chemical synthesis: on the emergence of 26-trifluoro-(E)-9,10-dehydro-12,13-desoxyepothilone B as a promising anticancer drug candidate / A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda [et al.] – DOI 10.1021/ja046992g // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – № 35. – P. 10913-10922.

110. Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands / M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs. – DOI 10.1021/ol990909q // *Org. Lett.* – 1999. – V. 1. – № 6. – P. 953-956.

111. Klar, U. Asymmetric total synthesis of the epothilone Sagopilone – from research to development / U. Klar, J. Platzek. – DOI 10.1055/s-0031-1290163 // *Synlett.* – 2012. – V. 23. – № 9. – P. 1291-1299.

112. Phase I/II study of sagopilone (ZK-EPO) plus carboplatin in women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer / S. McMeekin, R. Patel, C. Verschraegen [et al.] – DOI 10.1038/bjc.2011.499 // *Br. J. Cancer.* – 2012. – V. 106. – № 1. – P. 70-76.

113. Phase II study of sagopilone (ZK-EPO) plus prednisone as first-line chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer (AIPC) / J. Graff, D. C. Smith, L. Neerukonda [et al.] – DOI 10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.5141 // *J. Clin. Oncol.* – V. 26. – P. 5141.

114. Phase II trial of sagopilone, a novel epothilone analog in metastatic melanoma / R. C. DeConti, A. P. Algazi, S. Andrews [et al.] – DOI 10.1038/sj.bjc.6605931 // Br. J. Cancer. – 2010. – V. 103. – № 10. – P. 1548-1553.

115. Systemic sagopilone (ZK-EPO) treatment of patients with recurrent malignant gliomas / A. Silvani, P. Gaviani, A. Fiumani [et al.] – DOI 10.1007/s11060-009-9890-8 // J. Neurooncol. – 2009. – V. 95. – № 1. – P. 61-64.

116. Patent US 6,730,803 B2. Synthetic intermediate for epothilone derivative and production method thereof: 04 May 2004 / M. Iwasaki, K. Sugi, H. Miyamoto, M. N. Itaya – 23 p.

117. Patent WO 2005/064006 A1. Optically active, heteroaromatic  $\beta$ -hydroxy esters, processes for their preparation from  $\beta$ -keto esters and processes for the preparation of these  $\beta$ -keto esters: 14 July 2005 / J. Platzek, L. Zorn, B. B. W. Skuballa [et al.] – 55 p.

118. Mico, A. A versatile and highly selective hypervalent iodine (III)/2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy-mediated oxidation of alcohols to carbonyl compounds / A. Mico, R. A. Margarita, L. Parlanti [et al.] – DOI 10.1021/jo971046m // J. Org. Chem. – 1997. – V. 62. – № 20. – P. 6974-6977.

119. Валеев, Р. Ф. Синтез хирального блока для  $C^1$ - $C^5$  фрагмента эпотилинонов / Р. Ф. Валеев, Г. Р. Сунагатуллина, М. С. Мифтахов // Журн. орган. химии. – 2017. – Т. 53. – № 11. – С. 1651-1654.

120. Rapid esterification by means of mixed anhydride and its application to large-ring lactonization / J. Inanaga, K. Kirata, H. Saeki [et al.] – DOI 10.1246/bcsj.52.1989 // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1979. – V. 52. – № 7. – P. 1989-1993.

121. Jakubes, P. Total synthesis of (-)-nakadomarin A / P. Jakubes, D. M. Cockfield, D. J. Dixon. – DOI 10.1021/ja404673s // Am. Chem. Soc. – 2009. – V. 131. – № 46. – P. 16632-16633.

122. Valeev, R. F. Synthesis of the northern fragment of an epothilone D analogue from (-)-carvone / R. F. Valeev, R. F. Bikzhanov, N. Z. Yagafarov, M. S. Miftakhov. – DOI 10.1016/j.tet.2012.06.020 // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – № 34. – P. 6868-6872.

123. Valeev, R. F. Synthesis of the C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup> fragment of epothilone analogues / R. F. Valeev, R. F. Bikzhanov, M. S. Miftakhov. – DOI 10.1016/j.mencom.2014.11.022 // *Mendeleev Commun.* – 2014. – V. 24. – № 6. – P. 372-373.

124. Valeev, R. F. Блоки для синтеза (C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>)-модифицированных аналогов эпотиллона D / R. F. Valeev, R. F. Bikzhanov, M. S. Miftakhov // *Журн. орган. химии.* – 2015. – Т. 51. – № 5. – P. 660-663.

125. Total Synthesis of 16-desmethylepothilone B, epothilone B10, epothilone F, and related side chain modified epothilone B analogues / K. C. Nicolaou, N. P. King, M. R. V. Finlay [et al.] – DOI 10.1002/1521-3765(20000804)6:15<2783::aid-chem2783>3.0.co;2-b // *Chem. Eur. J.* – 2000. – V. 6. – № 15. – P. 2783-2800.

126. Chemical synthesis and biological evaluation of novel epothilone B and trans-12,13-cyclopropyl epothilone B analogues / K. C. Nicolaou, A. Ritzen, K. Namoto [et al.] – DOI 10.1016/S0040-4020(02)00655-5 // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – № 32. – P. 6413-6432.

127. Furstner, A. Concise total syntheses of epothilone A and C based on alkyne metathesis / A. Furstner, C. Mathes, K. Grela. – DOI 10.1039/B101669P // *ChemComm.* – 2001. – V. 12 – P. 1057-1059.

128. Charabortry, T. K. Radical-induced opening of trisubstituted epoxides: application in the synthesis of C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> segment of epothilones / T. K. Charabortry, S. Dutta. – DOI 10.1016/S0040-4039(97)10442-7 // *Tetrahedron Lett.* – 1998 – V. 39. – P. 101-104.

129. Валеев, Р. Ф. Синтез ациклического предшественника аналога эпотиллона D. (1R)-1-(1',3'-дитиолан-2'-ил)-1-метоксиметокси-2,2-диметилпентан-3-он в реакциях альдольной конденсации с C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup> и C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup> альдегидными составляющими / Р. Ф. Валеев, Г. Р. Сунагатуллина, В. В. Лоза, М. С. Мифтахов // *Журн. орган. химии.* – 2018. – Т. 54. – № 10. – С. 1535-1539.

130. Valeev, R. F. Synthesis of the acyclic precursor of an epothilone D analogue / R. F. Valeev, G. R. Sunagatullina, R. Z. Biglova. – DOI 10.1016/j.mencom.2018.11.007 // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – № 6. – P. 587-588.

131. Валеев, Р. Ф. Особенности реакции этерификации по Ямагучи в подходах к предшественникам аналогов эпотилона D / Р. Ф. Валеев, Г. Р. Сунагатуллина, М. С. Мифтахов. – DOI 10.1134/S0514749219090179 // Журн. орган. химии. – 2019. – Т. 55. – № 9. – Р. 1465-1468.

132. Dash, U. A Concise and efficient total synthesis of militarinone D / U. Dash, S. Sengupta, T. Sim. – DOI 10.1002/ejoc.201500380 // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – V. 18. – P. 3963-3970.

133. Валеев, Р. Ф. Синтез и изомеризация во фрагменте 2-метил-еняля ациклических предшественников в подходах к 9,11-диеновым аналогам эпотилонов / Р. Ф. Валеев, Г. Р. Сунагатуллина, М. С. Мифтахов. – DOI 10.31857/S0514749220070034 // Журн. орган. химии. – 2020. – Т. 56. – №7. – С. 1014-1020.

134. Kotha, S. Suzuki–miyaura cross-coupling and ring-closing metathesis: a strategic combination for the synthesis of cyclophane derivatives / S. Kotha, K. Mandal. – DOI 10.1002/ejoc.200600549 // K. Eur. J. Org. Chem. – 2006. – V. 23. – P. 5387-5393.

135. At long last: olefin metathesis macrocyclization at high concentration / A. Sytniczuk, M. Dabrowski, L. Banach [et al.] – DOI 10.1021/jacs.8b04820 // J. Am. Chem. Soc. – 2018. – V. 140. – № 28. – P. 8895-8901.

136. Валеев, Р. Ф. Синтез нового 10,11-дидегидро аналога эпотилона D // Р. Ф. Валеев, Г. Р. Сунагатуллина, В. В. Лоза. – DOI 10.31857/S0514749221060033 // Журн. орган. химии. – 2021. – Т. 57. – № 6. – С. 802-819.

137. Kocienski, P. G. Protecting Groups / P. G. Kocienski. – 2nd. Ed. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1994. – 260 p. – ISBN 3-13-135601-4.

138. Watson, L. D. G. / Advances in nitrogen transfer reactions involving aziridines // L. D. G. Watson, L. Yu, A. K. Yudin. – DOI 10.1021/ar050038m // Acc. Chem. Res. – 2006. – V. 39. – № 3. – P. 194-206.

139. A new aziridine synthesis from 2-azido alcohols and tertiary phosphines. preparation of phenanthrene 9,10-imine / Y. Ittah, Y. Sasson, I. Shahak [et al.] – DOI 10.1021/jo00416a003 // J. Org. Chem. – 1978. – V. 43. – № 22. – P. 4271-4273.

140. R. Senthil Kumaran / A versatile, RCM based approach to eudesmane and dihydroagarofuran sesquiterpenoids from (–)-carvone: A formal synthesis of (–)-isocelorbicol / R. Senthil Kumaran, G. Mehta. – DOI 10.1016/j.tet.2015.01.039 // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – № 11. – P. 1718-1731.

141. Селезнева, Н. К. / Синтез 2,3-азиридилилпроизводного D-карвона // Н. К. Селезнева, Г. Р. Сунагатуллина, З. Р. Валиуллина, М. С. Мифтахов. – DOI 10.31857/S0514749222050135 // Журн. орган. химии. – 2022. – Т. 58. – № 5. – С. 548-550.

142. Majdecki, M. / Highly enantioselective epoxidation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones using amide-based *Cinchona* alkaloids as hybrid phase-transfer catalysts // M. Majdecki, A. Tyszka-Gumkowska, J. Jurczak. – DOI 10.1021/acs.orglett.0c03272 // Org. Lett. – 2020. – V. 22. – № 21. – P. 8687-8691.

143. Murphy, A. Efficient epoxidation of electron-deficient olefins with a cationic manganese complex / A. Murphy, G. Dubois, T. D. P. Stack. – DOI 10.1021/ja029962r // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – V. 125. – № 18. – P. 5250-5251.

144. Synthesis of (2R,3S,22R,23R)- and (2R,3S,22S,23S)-2,3,22,23-tetrahydroxy-B-homo-8-oxa-5.alpha.-ergostan-7-ones, two new brassinolide analogs / M. Anastasia, P. Allevi, P. Ciuffreda [et al.] – DOI 10.1021/jo00203a007 // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – № 3. – P. 321-325.

145. Особенности протекания реакции Байера–Виллигера в случае сложного разнотипно функционализированного субстрата / Г. Р. Сунагатуллина, С. Л. Хурсан, А. Н. Лобов [и др.] // Известия Академии Наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72. – № 10. – С. 2392-2398.

146. Erb, W. Application of the Curtius rearrangement to the synthesis of 1'-aminoferrocene-1-carboxylic acid derivatives / W. Erb, G. Levanen, T. Roisnel, V. Dorcet. – DOI 10.1039/C7NJ05020H // New J. Chem. – 2018. – V. 42. – P. 3808-3818.

147. Bose, D. S. Iodine(V) reagents in organic synthesis. Dess–Martin periodinane mediated efficient one-pot oxidation of aldehydes to acyl azides / D. S. Bose, A. V. N. Reddy. – DOI 10.1016/S0040-4039(03)00623-3 // Tetrahedron Lett. – 2003. – V. 44. – № 17. – P. 3543-3545.

148. Bal, B. S. Oxidation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes // B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick. – DOI 10.1016/S0040-4020(01)97963-3 // Tetrahedron. – 1981. – V. 37. – № 11. – P. 2091-2096.

149. Валеев, Р. Ф. Новый ключевой блок для иксабепилона из *R*-(-)-карвона / Р. Ф. Валеев, Г. Р. Сунагатуллина, М. С. Мифтахов. – DOI 10.1134/S0514749219090167 // Журн. орган. химии. – 2019. – Т. 55. – № 9. – С. 1461-1464.

150. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976. – С. 542.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
LDA	диизопропиламид лития
MOM	метоксиметил
MCPBA	<i>мета</i> -хлорнадбензойная кислота
<i>p</i> -TSA	<i>пара</i> -толуолсульфокислота
RCM	реакция метатезисного циклозамыкания
TBAF	<i>тетра-н</i> -бутиламмония фторид
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
TES	триэтилсилил
TMS	триметилсилил
Tf	трифторметансульфонил
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
DIPEA	диизопропилэтиламин
LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
KHMDS	гексаметилдисилазид калия
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутил лития

TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
PIDA	фенилиодиацетат
<i>t</i> -BuOH	2-метилпропанол-2
DBU	1,8-диазабисциклоцикло[5.4.0]ундец-7-ен
ТСХ	тонкослойная хроматография
NOE/NOESY	спектроскопия ЯМР ядерного эффекта Оверхаузера
<i>dr</i>	диастереомерное соотношение
MeOH	метанол
Py	пиридин
ТСBCl	2,4,6-трихлорбензоил хлорид
CSA	камфора-10-сульфо кислота
MeCN	ацетонитрил
PCC	хлорхромат пиридиния
DPPA	дифенил фосфорил азид
DMP	Десс-Мартин периодинан
BOC	<i>трет</i> -бутилоксикарбонат
DPH	<i>O</i> -(2,4-динитрофенил)гидроксиламин

**ПРИЛОЖЕНИЕ**

(Справочное)

Данные *in vitro* исследований цитотоксических свойств соединения **59** (ЕРО) на клеточных линиях условно-нормального (Нек293) и опухолевого происхождения (SH-SY5Y, MCF7, A549).

«Утверждаю»

Директор Института биохимии и  
генетики УФИЦ РАН  
академик АН РБ, д.б.н., профессор  
Хуснутдинова Э.К.

«13» января 2021 г.

**Заключение****Об изучении биологической активности аналога эпотилона D**

Было проведено исследование по изучению влияния MOM-аналога ЕРО D на жизнеспособность клеточных линий условно-нормального и опухолевого происхождения.

Цитотоксические свойства соединения определяли *in vitro* с помощью витального красителя PrestoBlue® согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). В работе использовали клеточные линии условно-нормального (Нек293 – линия эмбриональных почек человека) и опухолевого происхождения (SH-SY5Y – линия нейробластомы человека, MCF-7 – линия инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека, А-549 – линия карциномы легкого человека). Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург. Цитотоксические свойства веществ изучали с помощью витального красителя PrestoBlue® согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США).

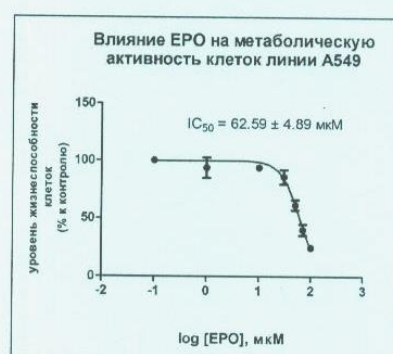
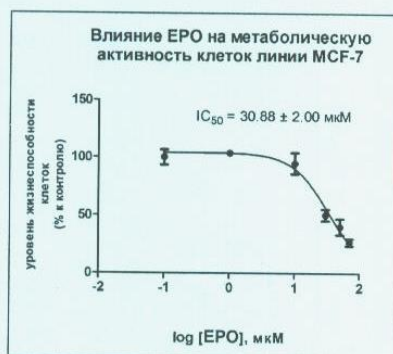
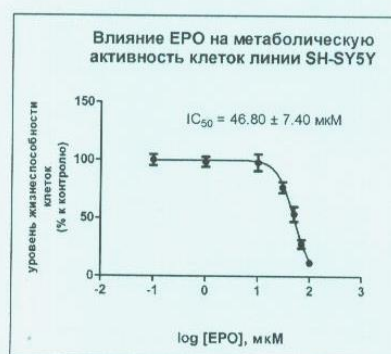
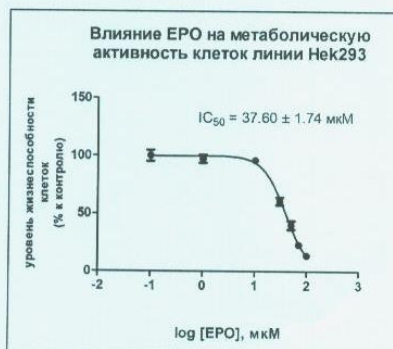
Клетки линии Нек293 высаживали по  $25 \cdot 10^3$  клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. SH-SY5Y высаживали по  $50 \cdot 10^3$  клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. MCF-7 высаживали по  $12 \cdot 10^3$  клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). А-549 высаживали по  $10 \cdot 10^3$  клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 часа) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. После 24 часа культивирования в каждую лунку вносили исследуемые соединения в конечной концентрации 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО) и инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>.

По окончании инкубации к клеткам добавляли коммерческий раствор PrestoBlue® в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire® Multimode Plate Readers ("Perkin Elmer", США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по отношению к контролю, который принимали за 100%, где клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0,1%). Данные представлены в таблице 1.

Вычисление значения  $IC_{50}$ , характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50 % ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*), построение графиков зависимости  $\log C$  от % ингибирования и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism v.5.0 (Miller, J.R., *GraphPad Prism Version 4.0 Step-by-Step Examples*, GraphPad Software Inc., San Diego CA, 2003).

Таблица 1. Цитотоксическая активность соединений

№	Шифр	М.м., г/моль	Растворимость (100% DMSO)	$IC_{50}$ , мкМ			
				Hek293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
1	EPO	533.72	+	$37.60 \pm 1.74$	$46.80 \pm 7.40$	$30.88 \pm 2.00$	$62.59 \pm 4.89$ ( $p=0.0003$ )



Эксперименты проводились в одной биологической повторности. Данные на графике представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  SD.

Полученные исследования показали, что новый аналог эпитилона D обладает цитотоксической активностью по отношению исследованных линий клеток.

Младший научный сотрудник  
Лаборатории молекулярной фармакологии  
и иммунологии ИБГ УФИЦ РАН



Ишметова Д.В.

