

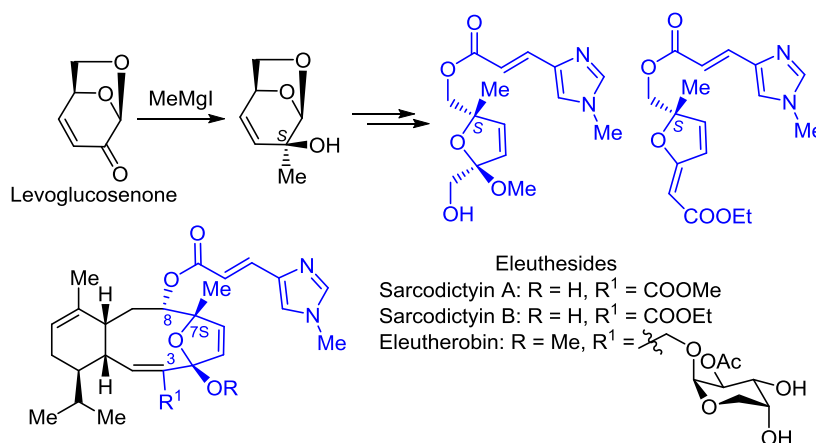
Синтез элеутезидных блоков C(3)–C(8) из левоглюкозенона

Булат Т. Шарипов^{1*}, Анна Н. Давыдова¹, Фарид А. Валеев¹

¹ Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: sharipovbt@anrb.ru

Поступило 27.02.2020

Принято 24.03.2020



На основе левоглюкозенона осуществлен синтез стабильных хиральных элеутезидных блоков C(3)–C(8) с соответствующими заместителями. В данном методе синтеза исключена возможность ароматизации промежуточных и конечных продуктов до фуранов за счет формирования 2,5-дигидрофуранового цикла на заключительных этапах и вовлечения в реакцию построения цикла защищенных по первичной гидроксильной группе производных.

Ключевые слова: 2,5-дигидрофураны, левоглюкозенон, *N*-метилуроكانаты, тетраолы, элеутезиды.

Дитерпеновые метаболиты элеутеробин **1**¹ и саркодиктиины А (**2**) и В (**3**)², впервые выделенные из кораллов *Eleutherobia sp.*¹ и *Sarcodictyon roseum*² (рис. 1), структурно родственны и образуют класс элеутезидов, обладающих тем же механизмом цитотоксического действия, что таксол и эпотилоны.³ Полные синтезы элеутезидов позволили получить важную информацию относительно зависимости структура–активность для саркодиктиинов.⁴ Вместе с тем сложность синтеза заставляет усомниться в экономической целесообразности создания химиотерапевтических средств на их основе.⁵ Проблема доступности этих практически важных соединений может быть решена путем получения более простых и близких по строению производных или поиска возможных фармакофорных фрагментов структуры элеутезидов.

Одним из важных результатов изучения взаимосвязи структура–активность является то, что для сохранения цитотоксических свойств элеутезидов необходимо

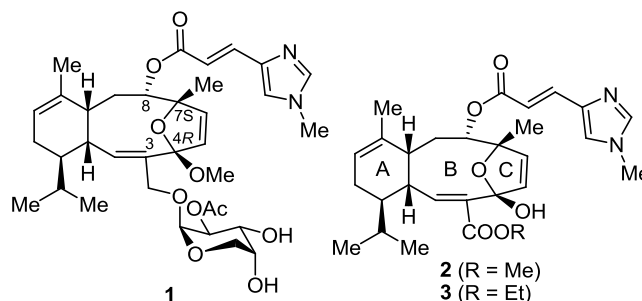
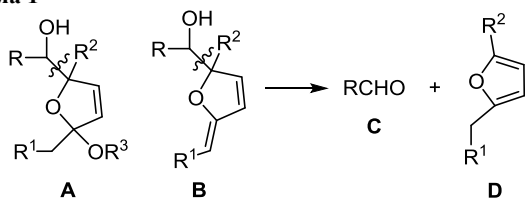


Рисунок 1. Морские дитерпеноиды элеутеробин (**1**) и саркодиктиины А (**2**) и В (**3**).

наличие *N*-метилуроكانовой боковой цепи при трициклическом ядре. С учетом этого мы осуществили синтез блока C(3)–C(8) элеутезидов с *N*-метилуроكانовым заместителем. Ранее нами было установлено, что незащищенные по гидроксиметильной группе 2,2,5,5-тетразамещенные 2,5-дигидрофураны **A** и **B** могут

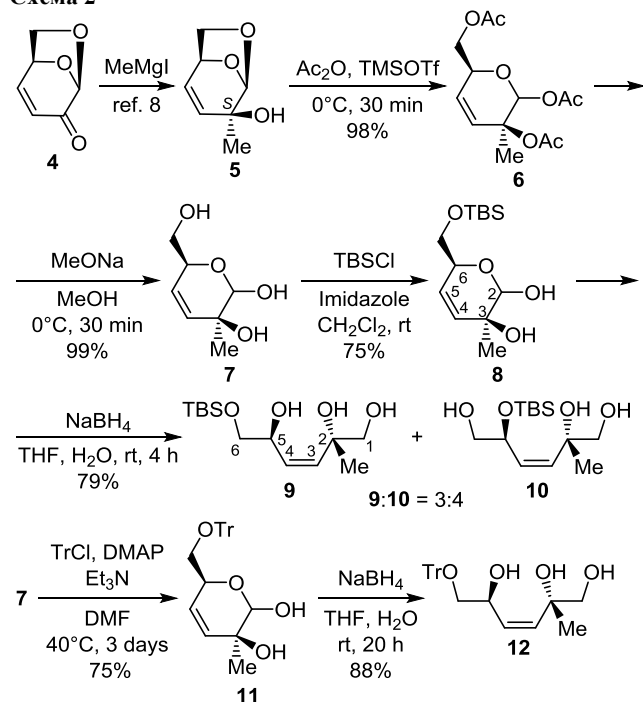
легко подвергаться ароматизации, сопровождающейся фрагментацией до фуранов **D** и альдегидов **C** (схема 1).⁶ С учетом этого мы изучили новый метод построения цикла **C** элеутезидов, основанный на исключении производных **A** и **B** из начальных этапов синтеза.

Схема 1



Для синтеза фрагментов цикла **C** элеутезидов привлекательным исходным оптически чистым соединением является левоглюкозенон (**4**)⁷ (схема 2). Это связано тем, что у аллилового спирта **5**, получаемого метилированием левоглюкозенона (**4**), четвертичный асимметрический центр конфигурационно идентичен атому C-7 элеутезидного цикла и находится в α -положении по отношению к двойной связи.⁸

Схема 2



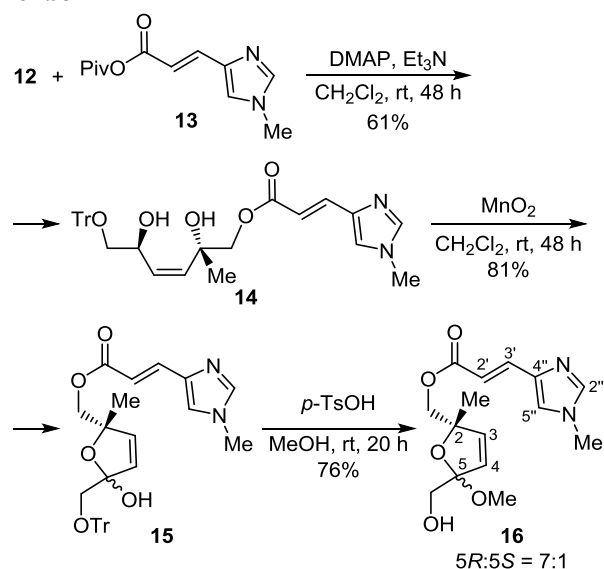
Первоначально мы осуществили раскрытие 1,6-ангидромостика в спирте **5**. Использование TMSOTf в качестве катализатора⁹ позволило количественно раскрыть 1,6-ангидромостик с получением триацетата **6**. Полное удаление ацетильных групп реализовали действием MeONa в MeOH с получением триола **7**.

Вследствие того, что последующее восстановление ацетального центра сопровождается образованием дополнительной первичной гидроксильной группы, мы провели дифференциацию в триоле **7** блокированием первичной гидроксильной группы в виде *трет*-бутилдиметилсилильного эфира **8**. Однако при восстанов-

лении эфира **8** действием NaBH₄ получили смесь триолов **9** и **10**, что обусловлено частичной миграцией группы TBS с превращением первичного силильного эфира во вторичный, что становится возможным в основных условиях.¹⁰ Поэтому защитную группу заменили на тритильную. Блокирование первичной гидроксильной группы в триоле **7** осуществили с помощью TrCl и DMAP в среде ДМФА, а последующее восстановление ацетального центра в полученном эфире **11** привело к образованию единственного триола **12**.

С целью исключения ароматизации перед построением 2,5-дигидрофуранового цикла в триоле **12** осуществили защиту первичной гидроксильной группы. Наиболее подходящим приемом в нашем случае является получение по первичной гидроксильной группе эфира *N*-метилурокановой кислоты, что одновременно позволяет осуществить построение части целевой молекулы. Так, первичную группу в триоле **12** региоселективно этерифицировали¹¹ смешанным ангидридом пивалоил-*N*-метилуроканатом **13** до эфира **14** с выходом 61% (схема 3). Необходимое формирование 2,5-дигидрофуранового цикла в эфире **14** осуществили окислением вторичной аллильной гидроксильной группы с помощью MnO₂, которое завершилось самопроизвольной оксациклизацией в полукетале **15**. Заключительный этап синтеза блока C(3)–C(8) элеутезидов состоял в удалении тритильной защитной группы в полукетале **15** действием *p*-TsOH в MeOH. В результате произошло образование метилкетала **16** с соотношением диастереомеров 7:1; основным продуктом смеси является необходимый 5*R*-диастереомер.

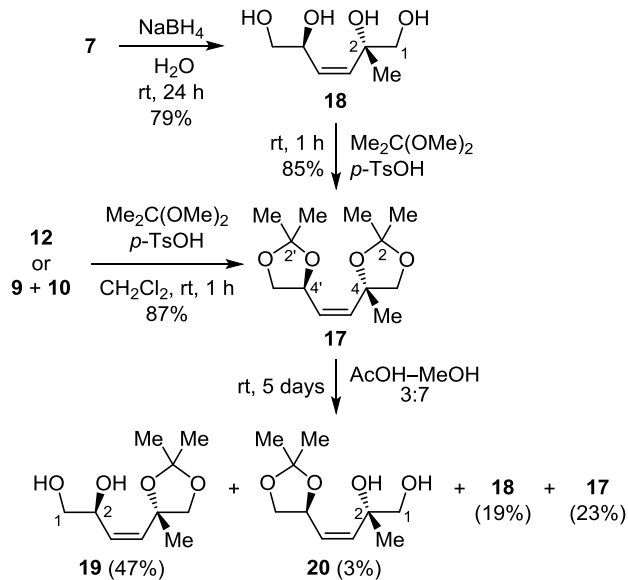
Схема 3



Для синтеза блока **C** саркодиктиинов,² обладающего полным набором боковых заместителей, необходимо осуществить построение этоксикарбонильного заместителя при атоме C-5 дигидрофурана. Предполагалось из триола **12** получить моноацетонид, а после гидролиза тритильной группы и периодатного расщепления присоединить недостающий фрагмент. К сожалению,

попытка защиты *виц*-диольной системы в триоле **12** сопровождалась замещением тритильной группы и образованием диацетонида **17** (схема 4). Для TBS-защищенных спиртов **9** и **10** процесс протекал аналогично. В то же время обратная процедура снятия защиты в диацетониде **17** происходила селективно.

Схема 4



Таким образом, окончательная схема синтеза состоит в следующем. Триол **7** восстановили с использованием NaBH_4 в воде до тетраола **18**. Блокирование тетраола **18** до диацетонида **17** провели в присутствии *p*-TsOH, где в качестве растворителя использовался диметоксипропан.¹² Региоселективное монодеблокирование диацетонида **17** осуществили выдерживанием его в растворе 30% AcOH в MeOH. В результате 77% конверсии диацетонида **17** выход необходимого диола **19** составил 47%. Кроме этого, из реакционной смеси были выделены другие продукты гидролиза: моноацетонид **20** и тетраол **18** с выходами 3 и 19% соответственно, которые могут быть повторно переведены в диацетонид **17**.

Наращивание углеродной цепи и введение карбоксильной группы с получением соединения **22** осуществили через стадии периодатного расщепления

диола **19** и обработки альдегида **21** литиевым енолятом этилацетата (схема 5). Снятие защитной группы в ацетониде **22** для получения диастереомерного триола **23** осуществили путем этанолиза в присутствии *p*-TsOH. При снятии ацетонидной защиты в MeOH гидролиз протекал эффективнее, но сопровождался частичной Perezтерификацией этилового эфира.

Далее по отработанной схеме из триола **23** осуществили формирование цикла с саркодиктиинов, а именно путем получения эфира **24** и его окисления до полукетала **25**. В отличие от соединения **16** полукеталь **25** оказался лабильным: во время реакции и хроматографического разделения он частично переходил в енольный эфир **26**. Учитывая предназначение полученных соединений для изучения взаимосвязи структура–активность, полукеталь **25** полностью перевели в стабильный енольный эфир **26** выдерживанием их в растворе CH_2Cl_2 в присутствии *p*-TsOH.

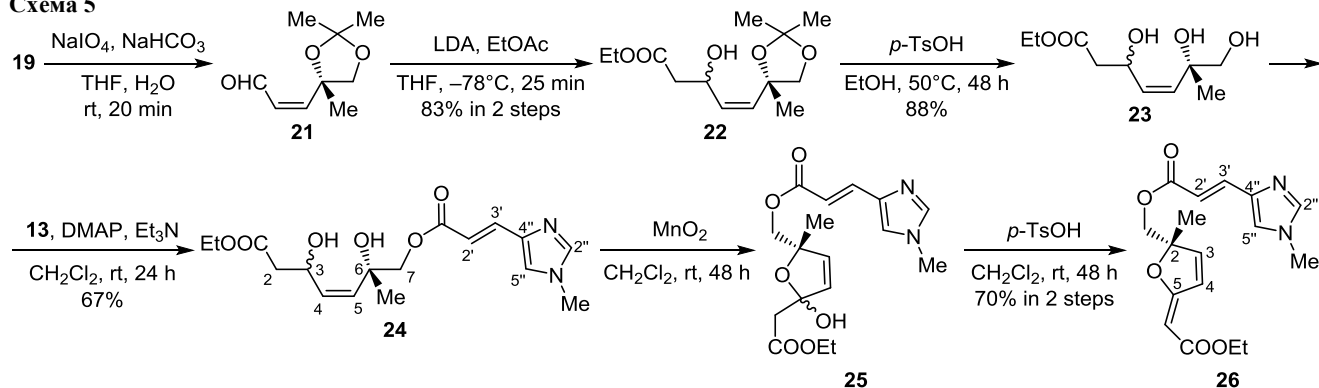
Енольный эфир **26** образуется в виде *E*-изомера. В спектре ЯМР ^1H соединения **26** на образование *транс*-изомера указывают дублетные сигналы протонов при двойных связях $\text{EtO}_2\text{CCH=}$ и $=\text{CCH=CH}$, регистрируемые при 5.22 и 6.59 м. д. соответственно с КССВ 1.4 Гц, характерной для *транс*-изомеров подобных структур.¹³

Таким образом, на основе левогликозенона разработан метод синтеза стабильных хиральных 2,2,5,5-тетразамещенных 2,5-дигидрофуранов, представляющих собой блоки C(3)–C(8) элеутезидов, содержащих фрагмент *N*-метилурокоановой кислоты при гидроксиметильной группе, а также этоксикарбонильного заместителя у атома C(3).

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Shimadzu IR Prestige-21 (в тонком слое). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl_3 (CD_3OD для соединения **18**), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (CDCl_3 : 7.27 м. д. для ядер ^1H , 77.1 м. д. для ядер ^{13}C ; CD_3OD : для ядер ^1H , 49.0 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры зарегистрированы на жидкостном хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполом в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов

Схема 5



при потенциале капилляра 4.5 и –3.5 кВ соответственно, ионизация электрораспылением, элюент MeCN–H₂O. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA 3000. Углы оптического вращения определены на поляриметре PerkinElmer-341. Температуры плавления определены на приборе Voetius с визуальным устройством РНМК 05. Для аналитической ТСХ применены пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО "Сорбполимер" (Краснодар). Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Macherey-Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм).

Спирт **5** получен по методике, описанной в литературе.⁸

Диацетат (3S,6S)-6-(ацетоксиметил)-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиран-2,3-диола (6). Смесь α- и β-стереомеров, 3:1. При перемешивании к охлажденному до 0 °С раствору 4.10 г (28.8 ммоль) соединения **5** в 40 мл Ac₂O добавляют 0.16 мл (0.86 ммоль) TMSOTf. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 °С, затем добавляют 5 мл H₂O и обрабатывают насыщенным раствором NaHCO₃ до прекращения выделения газа. Продукты реакции экстрагируют EtOAc. Объединенные экстракты промывают раствором NaHCO₃, водой и сушат над MgSO₄, упаривают, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 3:1 до 1:1. Выход 8.10 г (98%), бесцветное масло. Спектральные характеристики триацетата **6** идентичны приведенным ранее.⁸

(3S,6S)-6-(Гидроксиметил)-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиран-2,3-диол (7). Смесь α- и β-стереомеров, 13:1. К раствору 8.10 г (28.3 ммоль) диацетата **6** в 50 мл MeOH при 0 °С добавляют 7.60 г (0.14 моль) MeONa и перемешивают в течение 30 мин при той же температуре. Затем избыток MeONa нейтрализуют 3.23 мл (56.6 ммоль) AcOH. Реакционную смесь разбавляют 100 мл EtOAc, осадок отфильтруют, промывают EtOAc. Фильтрат упаривают на роторном испарителе, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент EtOAc. Выход 4.49 г (99%), бесцветное масло. Спектральные характеристики триола **7** идентичны приведенным ранее.⁸

(3S,6S)-6-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]метил-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиран-2,3-диол (8). Смесь α- и β-стереомеров, 3:1. Раствор 200 мг (1.25 ммоль) триола **7**, 206 мг (1.37 ммоль) TBSCl и 93 мг (1.37 ммоль) имидазола в 10 мл CH₂Cl₂ перемешивают при комнатной температуре. После исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ) реакционную смесь разбавляют 10 мл H₂O, затем экстрагируют CH₂Cl₂, экстракт сушат над MgSO₄. Растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 5:1 до 2:1. Выход 257 мг (75%), бесцветное частично кристаллизующееся масло. Т. пл. 45–47 °С. R_f 0.2 (гексан–EtOAc, 3:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3360, 2930, 1260, 1057, 837. Масс-спектр, m/z: 257 [M–OH]⁺ (100). Найдено, %: С 57.10; Н 9.43. C₁₃H₂₆O₄Si. Вычислено, %: С 56.90; Н 9.55.

α-Изомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.03 (6H, с, Si(CH₃)₂); 0.85 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.21 (3H, с, 3-CH₃); 2.62 (1H, уш. с, 3-OH); 3.63–3.73 (2H, м, CH₂); 4.20 (1H, д, J = 10.5, 2-OH); 4.25–4.30 (1H, м, 6-CH); 4.59 (1H, д, J = 10.5, 2-CH); 5.75 (1H, д, J = 10.0, 4-CH); 5.83 (1H, д, J = 10.0, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: –5.7 (Si(CH₃)₂); –5.5 (Si(CH₃)); 18.4 (C(CH₃)₃); 22.6 (3-CH₃); 25.9 (C(CH₃)₃); 64.9 (CH₂O); 67.1 (C-3); 74.6 (C-6); 95.9 (C-2); 128.9 (C-5); 132.2 (C-4).

β-Изомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.03 (6H, с, Si(CH₃)₂); 0.85 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.24 (3H, с, 3-CH₃); 2.30 (1H, уш. с, 2-OH); 2.85 (1H, уш. с, 3-OH); 3.63–3.73 (1H, м, CH₂); 3.76 (1H, д, д, J = 10.4, J = 3.9, CH₂); 4.25–4.30 (1H, м, 6-CH); 4.98 (1H, с, 2-CH); 5.75 (1H, д, J = 10.2, 4-CH); 5.90 (1H, д, J = 10.2, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: –5.7 (CH₃); –5.5 (CH₃); 18.5 (C(CH₃)₃); 22.3 (3-CH₃); 25.9 (C(CH₃)₃); 64.6 (CH₂O); 66.3 (C-3); 69.4 (C-6); 97.0 (C-2); 128.3 (C-5); 131.1 (C-4).

(2S,5S,Z)-6-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]-2-метилгекс-3-ен-1,2,5-триол (9) и (2S,5S,Z)-5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-метилгекс-3-ен-1,2,6-триол (10). К раствору 220 мг (0.80 ммоль) полуацетала **8** в 10 мл смеси THF–H₂O, 10:1 при перемешивании порциями добавляют 46 мг (1.20 ммоль) NaBH₄, через 4 ч реакционную смесь нейтрализуют AcOH, упаривают растворитель, осадок отфильтровывают, промывают EtOAc. Фильтрат упаривают на роторном испарителе, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 3:1 до 1:2. Выход 175 мг (79%) триолов **9** и **10** в соотношении 3:4, бесцветное масло. R_f 0.2 (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3205, 2930, 1250, 1058, 837. Масс-спектр, m/z: 259 [M–OH]⁺ (30), 241.1 [M–H₂O–OH]⁺ (100). Найдено, %: С 56.60; Н 10.30. C₁₃H₂₈O₄Si. Вычислено, %: С 56.48; Н 10.21.

Соединение 9. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.05 (6H, с, Si(CH₃)₂); 0.86 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.22 (3H, с, 2-CH₃); 3.27–3.60 (4H, м, 2CH₂); 4.40 (1H, уш. с, OH); 4.75 (1H, уш. с, OH); 5.08–5.14 (1H, м, 5-CH); 5.36 (1H, д, д, J = 12.2, J = 7.6, 4-CH); 5.40 (1H, д, J = 12.2, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: –5.4 (Si(CH₃)₂); 18.1 (C(CH₃)₃); 24.4 (2-CH₃); 25.8 (C(CH₃)₃); 65.4 (C-6); 68.6 (C-5); 71.0 (C-1); 74.6 (C-2); 133.2 (C-4); 134.8 (C-3).

Соединение 10. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.06 (6H, с, Si(CH₃)₂); 0.88 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.27 (3H, с, 2-CH₃); 3.25 (1H, уш. с, OH); 3.27–3.60 (4H, м, 2CH₂); 4.07 (1H, уш. с, OH); 4.65–4.70 (1H, м, 5-CH); 5.43 (1H, д, д, J = 12.5, J = 6.7, 4-CH); 5.55 (1H, д, д, J = 12.5, J = 1.0, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: –4.7 и –4.5 (Si(CH₃)₂); 18.4 (C(CH₃)₃); 24.4 (2-CH₃); 25.9 (C(CH₃)₃); 66.8 (C-6); 68.8 (C-5); 70.1 (C-1); 73.9 (C-2); 129.6 (C-4); 136.8 (C-3).

(3S,6S)-3-Метил-6-(триилоксиметил)-3,6-дигидро-2H-пиран-2,3-диол (11). Смесь α- и β-стереомеров, 3:1. К раствору 0.83 г (5.19 ммоль) триола **7** в 10 мл ДМФА, добавляют 3.60 мл (25.95 ммоль) Et₃N, 2.90 г (10.38 ммоль) TlCl и 32 мг (0.26 ммоль) DMAP. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 сут при 40 °С, осадок отфильтровывают, промывают Et₂O.

Фильтрат отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 3:1 до 1:2. Выход 1.56 г (75%), карамелеобразное вещество. *R_f* 0.43 (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360, 2927, 1448, 1077, 762, 702. Масс-спектр, *m/z*: 401 [M–H]⁻ (100). Найдено, %: C 77.53; H 6.43. C₂₆H₂₆O₄. Вычислено, %: C 77.59; H 6.51.

α-Изомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.23 (3H, с, CH₃); 3.23 (1H, д, д, *J* = 9.3, *J* = 5.6) и 3.32 (1H, д, д, *J* = 9.3, *J* = 4.6, CH₂); 4.05–4.10 (1H, м, OH); 4.35–4.40 (1H, м, 6-CH); 4.60 (1H, д, *J* = 8.6, 2-CH); 5.82–5.85 (2H, м, 4,5-CH); 7.19–7.25 (3H, м, H-4 Ph); 7.25–7.32 (6H, м, H-2,6 Ph); 7.38–7.47 (6H, м, H-3,5 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.52 (CH₃); 65.5 (CH₂O); 67.1 (C-3); 73.8 (C-6); 86.9 (CPh₃); 96.4 (C-2); 127.2 (C-4 Ph); 127.9 (C-2,6 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 130.2 (C-5); 131.7 (C-4); 143.7 (C-1 Ph).

β-Изомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.28 (3H, с, CH₃); 3.20–3.35 (2H, м, CH₂); 4.40–4.45 (1H, м, 6-CH); 5.03 (1H, с, 2-CH); 5.76 (1H, д, *J* = 10.2, 4-CH); 5.82–5.85 (1H, м, 5-CH); 7.19–7.25 (3H, м, H-4 Ph); 7.25–7.32 (6H, м, H-2,6 Ph); 7.38–7.47 (6H, м, H-3,5 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.3 (CH₃); 65.4 (CH₂O); 66.7 (C-3); 68.3 (C-6); 86.9 (CPh₃); 97.0 (C-2); 127.1 (C-4 Ph); 127.9 (C-2,6 Ph); 128.6 (C-5); 128.8 (C-3,5 Ph); 130.6 (C-4); 143.8 (C-1 Ph).

(2*S*,5*S*,*Z*)-2-Метил-6-(триметилгекс-3-ен-1,2,5-триол) (12). К охлажденному до 0 °C раствору 250 мг (0.62 ммоль) триметилгекса-3-ен-1,2,5-триола **11** в 10 мл смеси ТГФ–H₂O, 10:1, добавляют 35 мг (0.93 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре, потом нейтрализуют AcOH, растворитель упаривают, осадок отфильтровывают, промывают EtOAc. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 3:1 до 1:2. Выход 220 мг (88%), карамелеобразное вещество. [α]_D²⁰ –10.5 ° (с 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.4 (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3357, 3058, 2929, 1448, 1069, 705. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, с, CH₃); 2.90 (1H, уш. с, OH); 3.19–3.27 (2H, м, 6-CH₂); 3.43 (1H, д, *J* = 11.0) и 3.50 (1H, д, *J* = 11.0, 1-CH₂); 3.98 (1H, уш. с, OH); 4.50 (1H, уш. с, OH); 4.78–4.85 (1H, м, 5-CH); 5.43 (1H, д, д, д, *J* = 12.6, *J* = 6.3, *J* = 1.2, 4-CH); 5.53 (1H, д, *J* = 12.6, 3-CH); 7.22–7.27 (3H, м, H-4 Ph); 7.28–7.33 (6H, м, H-2,6 Ph); 7.42–7.47 (6H, м, H-3,5 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.9 (CH₃); 67.4 (C-6); 67.9 (C-5); 70.1 (C-2); 74.0 (C-1); 87.1 (CPh); 127.2 (C-4 Ph); 127.9 (C-2,6 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 129.7 (C-4); 136.7 (C-3); 143.6 (C-1 Ph). Масс-спектр, *m/z*: 439 [M+Cl]⁻ (100), 403 [M–H]⁻ (19). Найдено, %: C 77.09; H 7.05. C₂₆H₂₈O₄. Вычислено, %: C 77.20; H 6.98.

(E)-[(2*S*,5*S*,*Z*)-2,5-Дигидрокси-2-метил-6-(триметилгекс-3-енил)-3-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (14). К раствору 200 мг (0.49 ммоль) триола **12** в 5 мл CH₂Cl₂ при 0 °C добавляют 0.34 мл (2.45 ммоль) Et₃N, 9 мг (0.074 ммоль) DMAP и 1.63 мл (0.49 ммоль) 0.3 М раствора смешанного ангидрида *N*-метилурокановой кислоты **13**¹¹ в CH₂Cl₂. Реакцион-

ную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем растворитель упаривают, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент EtOAc. Выход 162 мг (61%), карамелеобразное вещество. [α]_D²⁰ –23.2° (с 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.21 (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3059, 3020, 1705, 1640, 1273, 1160, 751. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, с, CH₃); 3.18 (1H, д, д, *J* = 9.2, *J* = 5.1) и 3.20 (1H, д, д, *J* = 9.2, *J* = 6.9, 6-CH₂); 3.53 (3H, с, NCH₃); 4.10 (1H, д, *J* = 11.0) и 4.13 (1H, д, *J* = 11.0, 1-CH₂); 4.87–4.93 (1H, м, 5-CH); 4.90 (2H, уш. с, OH); 5.49 (1H, д, д, *J* = 12.5, *J* = 6.1, 4-CH); 5.55 (1H, д, *J* = 12.5, 3-CH); 6.52 (1H, д, *J* = 15.7, 2'-CH); 6.93 (1H, с, H-5"); 7.17–7.22 (3H, м, H-4 Ph); 7.22–7.30 (6H, м, H-3 Ph); 7.40–7.47 (7H, м, H-2 Ph, H-2"); 7.52 (1H, д, *J* = 15.7, 3'-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26.3 (CH₃); 33.5 (NCH₃); 67.5 (C-6); 67.7 (C-5); 70.9 (C-1); 72.6 (C-2); 86.8 (CPh₃); 115.8 (C-2'); 122.7 (C-5"); 127.0 (C-4 Ph); 127.8 (C-2,6 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 130.7 (C-4); 135.5 (C-3); 136.3 (C-3'); 137.9 (C-4"); 139.2 (C-2"); 143.8 (C-1 Ph); 167.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 573 [M+2H₂O–H]⁻ (100). Найдено, %: C 73.63; H 6.46; N 5.15. C₃₃H₃₄N₂O₅. Вычислено, %: C 73.58; H 6.36; N 5.20.

(E)-{(2*S*)-5-Гидрокси-2-метил-5-(триметилгекс-2,5-дигидрофуран-2-ил)метил}-3-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (15). Смесь диастереомеров 2:1. К раствору 151 мг (0.28 ммоль) диола **14** в 35 мл CH₂Cl₂ добавляют 487 мг (5.60 ммоль) MnO₂. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь отфильтровывают, осадок промывают CHCl₃. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент EtOAc. Выход 122 мг (81%), бесцветное, частично кристаллизующееся масло. *R_f* 0.3 (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3059, 1707, 1639, 1154, 751. Масс-спектр, *m/z*: 571 [M+2H₂O–H]⁻ (100). Найдено, %: C 73.99; H 5.93; N 5.11. C₃₃H₃₂N₂O₅. Вычислено, %: C 73.86; H 6.01; N 5.22.

Мажорный диастереомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.45 (3H, с, CH₃); 3.27 (1H, д, *J* = 9.4) и 3.30 (1H, д, *J* = 9.4, CH₂OTr); 3.60 (3H, с, NCH₃); 4.09 (1H, д, *J* = 11.6) и 4.42 (1H, д, *J* = 11.6, CH₂O); 5.82 (1H, д, *J* = 5.7, 3-CH); 5.98 (1H, д, *J* = 5.9, 4-CH); 6.52 (1H, д, *J* = 15.6, 2'-CH); 7.03 (1H, с, H-5"); 7.18–7.23 (3H, м, H-4 Ph); 7.23–7.33 (6H, м, H-3,5 Ph); 7.38–7.50 (7H, м, H-2,6 Ph, H-2"); 7.55 (1H, д, *J* = 15.6, 3'-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.8 (CH₃); 33.6 (NCH₃); 67.1 (CH₂); 68.1 (CH₂); 86.6 (C-2); 88.5 (CPh₃); 109.9 (C-5); 115.1 (C-2'); 123.0 (C-5"); 127.0 (C-4 Ph); 127.8 (C-2,6 Ph); 128.8 (C-3,5 Ph); 130.5 (C-3); 134.1 (C-4); 137.0 (C-3'); 138.1 (C-4"); 139.3 (C-2"); 143.9 (C-1 Ph); 167.0 (C=O).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.48 (3H, с, CH₃); 3.14 (1H, д, *J* = 9.2) и 3.39 (1H, д, *J* = 9.2, CH₂OTr); 3.62 (3H, с, NCH₃); 4.16 (1H, д, *J* = 11.1) и 4.23 (1H, д, *J* = 11.1, CH₂O); 5.72 (1H, д, *J* = 5.8, 3-CH); 6.07 (1H, д, *J* = 5.8, 4-CH); 6.41 (1H, д, *J* = 15.6, 2'-CH); 6.93 (1H, с, H-5"); 7.18–7.23 (3H, м, H-4 Ph); 7.23–7.33 (6H, м, H-3,5 Ph); 7.38–7.50 (7H, м, H-2,6 Ph, H-2"); 7.57 (1H, д, *J* = 15.6, 3'-CH). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.5 (CH_3); 33.6 (NCH_3); 68.9 (CH_2); 71.3 (CH_2); 86.9 (C-2); 88.9 (CPh_3); 109.6 (C-5); 115.5 (C-2'); 122.6 (C-5''); 127.1 (C-4 Ph); 127.9 (C-2,6 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 128.8 (C-3); 136.4 (C-4); 136.7 (C-3'); 138.3 (C-4''); 139.2 (C-2''); 143.6 (C-1 Ph); 167.1 (C=O).

(E)-{[(2S)-5-(Гидроксиметил)-2-метил-5-метокси-2,5-дигидрофуран-2-ил]метил}-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (16). Смесь диастереомеров (5R)-16/(5S)-16 = 7:1. К раствору 118 мг (0.22 ммоль) полукетала **15** в 10 мл MeOH при комнатной температуре добавляют 42 мг (0.22 ммоль) *p*-TsOH·H₂O. Реакционную смесь оставляют на ночь, затем обрабатывают 28 мг (0.33 ммоль) NaHCO₃, через 30 мин растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент EtOAc–MeOH, градиент от 1:0 до 5:1. Выход 52 мг (76%), бесцветное масло. R_f 0.3 (CHCl₃–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3352, 2935, 1707, 1639, 1274, 1159, 1090. Масс-спектр, m/z : 309 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 58.68; H 6.66; N 8.89. C₁₅H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: C 58.43; H 6.54; N 9.09.

(5R)-Диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45 (3H, с, CH₃); 3.20 (3H, с, OCH₃); 3.63–3.68 (2H, м, CH₂O); 3.68 (3H, с, NCH₃); 3.92 (1H, д, $J = 11.5$) и 4.51 (1H, д, $J = 11.5$, CH₂O); 5.72 (1H, д, $J = 5.9$, 3-CH); 6.08 (1H, д, $J = 5.9$, 4-CH); 6.51 (1H, д, $J = 15.6$, 2'-CH); 7.07 (1H, с, H-5''); 7.46 (1H, с, H-2''); 7.53 (1H, д, $J = 15.6$, 3'-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.3 (CH₃); 33.7 (NCH₃); 50.2 (OCH₃); 66.4 (CH₂); 68.9 (CH₂); 88.7 (C-2); 115.1 (C-5); 115.4 (C-2'); 122.9 (C-5''); 127.8 (C-4); 136.8 (C-3); 137.0 (C-3'); 138.1 (C-4''); 139.3 (C-2''); 167.6 (C=O).

(5S)-Диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, с, CH₃); 3.45 (3H, с, OCH₃); 3.32 (1H, д, $J = 11.6$) и 3.53 (1H, д, $J = 11.6$, CH₂O); 3.68 (3H, с, NCH₃); 4.21 (1H, д, $J = 11.4$) и 4.30 (1H, д, $J = 11.4$, CH₂O); 5.76 (1H, д, $J = 5.9$, 3-CH); 6.12 (1H, д, $J = 5.9$, 4-CH); 6.50 (1H, д, $J = 15.5$, 2'-CH); 7.06 (1H, с, H-5''); 7.46 (1H, с, H-2''); 7.52 (1H, д, $J = 15.5$, 3'-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.9 (CH₃); 33.7 (NCH₃); 50.6 (OCH₃); 67.3 (CH₂); 68.5 (CH₂); 87.9 (C-2); 114.1 (C-5); 115.5 (C-2'); 122.8 (C-5''); 127.3 (C-4); 136.4 (C-3'); 137.7 (C-3); 138.1 (C-4''); 139.3 (C-2''); 167.2 (C=O).

(S)-4-[(Z)-2-((S)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-винил]-2,2,4-триметил-1,3-диоксолан (17). Метод I: из триола **12** или смеси триолов **9** и **10**. К раствору 243 мг (0.6 ммоль) триола **12** или 166 мг (0.6 ммоль) смеси триолов **9** и **10** в 10 мл CH₂Cl₂ добавляют 0.37 мл (3.0 ммоль) диметоксипропана и 10 мг (0.05 ммоль) *p*-TsOH·H₂O. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем концентрируют на роторном испарителе, остаток хроматографируют на SiO₂. Выход 126 мг (87%).

Метод II: из тетраола **18**. К раствору 2.00 г (12.3 ммоль) тетраола **18** в 20 мл (0.16 моль) диметоксипропана добавляют 0.10 г *p*-TsOH·H₂O. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем концентрируют на роторном испарителе, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 10:1 до 5:1. Выход 2.54 г (85%), бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24} +21.9^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). R_f 0.3 (гексан–EtOAc, 10:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2985, 1370, 1059, 861. Спектр ЯМР ^1H ,

δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, с, CH₃); 1.37 (3H, с, CH₃); 1.39 (3H, с, CH₃); 1.40 (6H, с, 2CH₃); 3.51 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 7.7$, 5'-CH₂); 3.81 (1H, д, $J = 8.2$) и 3.86 (1H, д, $J = 8.2$, 5-CH₂); 4.11 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 6.3$, 5'-CH₂); 5.05–5.12 (1H, м, 4'-CH); 5.40 (1H, д, $J = 11.7$, $J = 9.0$, CH=); 5.72 (1H, д, $J = 11.7$, $J = 0.9$, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9 (CH₃); 26.3 (CH₃); 26.8 (CH₃); 27.1 (CH₃); 27.4 (CH₃); 69.6 (C-5'); 72.7 (C-4'); 75.4 (C-5); 80.7 (C-4); 109.3 (C-2'); 109.9 (C-2); 129.2 (C=); 137.4 (C=). Масс-спектр, m/z : 243 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 64.40; H 9.01. C₁₃H₂₂O₄. Вычислено, %: C 64.44; H 9.15.

(2S,5S,Z)-2-Метилгекс-3-ен-1,2,5,6-тетраол (18). К раствору 2.50 г (15.6 ммоль) триола **7** в 20 мл H₂O добавляют 1.19 г (31.2 ммоль) NaBH₄, через 24 ч избыток NaBH₄ нейтрализуют 2.0 мл AcOH и 2.97 г (15.6 ммоль) *p*-TsOH·H₂O. Реакционную смесь оставляют на ночь, затем концентрируют на роторном испарителе, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент EtOAc–MeOH, градиент от 1:0 до 5:1. Выход 1.99 г (79%), бесцветное масло. $[\alpha]_D^{22} -15.7^\circ$ (c 1.0, MeOH). R_f 0.3 (CHCl₃–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3352, 2933, 1045. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, с, CH₃); 3.38 (1H, д, $J = 11.0$) и 3.43 (1H, д, $J = 11.0$, 1-CH₂); 3.45–3.52 (2H, м, 6-CH₂); 4.85–4.95 (3H, м, 2OH, 5-CH); 5.41 (1H, д, $J = 12.4$, $J = 7.8$, 4-CH); 5.58 (1H, д, $J = 12.4$, $J = 1.0$, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.3 (CH₃); 65.4 (C-6); 68.2 (C-5); 69.8 (C-1); 73.6 (C-2); 130.4 (C-4); 135.5 (C-3). Масс-спектр, m/z : 161 [M–H][–] (100). Найдено, %: C 52.03; H 8.63. C₇H₁₄O₄. Вычислено, %: C 51.84; H 8.70.

(S,Z)-4-((S)-2,2,4-Триметил-1,3-диоксолан-4-ил)бут-3-ен-1,2-диол (19) и (S,Z)-4-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2-метилбут-3-ен-1,2-диол (20). Раствор 2.00 г (8.2 ммоль) диацетонида **17** в 15 мл смеси MeOH–AcOH, 7:3 выдерживают в течение 5 сут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 10:1 до 1:1. Выход ацетонида **19** 0.79 г (47%), ацетонида **20** 50 мг (3%), тетраола **18** 0.25 г (19%); также выделено 0.46 г (23%) исходного диацетонида **17**.

Соединение 19. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24} +15.4^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). R_f 0.3 (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 2987, 1635, 1375, 1052. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, с, CH₃); 1.41 (3H, с, CH₃); 1.43 (3H, с, CH₃); 2.90 (1H, уш. с, OH); 3.49 (1H, д, $J = 11.1$, $J = 7.5$) и 3.63 (1H, д, $J = 11.1$, $J = 3.5$, CH₂); 3.84 (1H, д, $J = 8.3$) и 3.89 (1H, д, $J = 8.3$, CH₂); 3.95 (1H, уш. с, OH); 4.60–4.68 (1H, м, 2-CH); 5.39 (1H, д, $J = 12.2$, $J = 7.1$, 3-CH); 5.62 (1H, д, $J = 12.2$, 4-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.0 (CH₃); 27.3 (CH₃); 27.4 (CH₃); 66.2 (CH₂); 68.7 (C-2); 75.3 (CH₂); 81.2 (C-4'); 110.2 (C-2'); 129.1 (C-3); 135.9 (C-4). Масс-спектр, m/z : 186 [M–(CH₃)₂CO+H+MeCN]⁺ (100). Найдено, %: C 59.44; H 9.05. C₁₀H₁₈O₄. Вычислено, %: C 59.39; H 8.97.

Соединение 20. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} +2.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). R_f 0.35 (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 2984, 1372, 1215, 1052, 860. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.

(*J*, Гц): 1.33 (3H, с, CH₃); 1.40 (3H, с, CH₃); 1.43 (3H, с, CH₃); 2.75–3.90 (4H, м, 2CH₂, OH); 4.15 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 6.2, CH₂); 5.20–5.30 (1H, м, 4'-CH); 5.55 (1H, д, д, *J* = 11.1, *J* = 5.3, 4-CH); 5.58 (1H, д, *J* = 11.1, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.3 (CH₃); 25.7 (CH₃); 26.6 (CH₃); 69.9 (CH₂); 70.1 (CH₂); 72.3 (C-4'); 74.0 (C-2); 109.2 (C-2'); 129.5 (C-4); 136.7 (C-3). Масс-спектр, *m/z*: 203 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 59.20; Н 8.90. С₁₀H₁₈O₄. Вычислено, %: С 59.39; Н 8.97.

(*S,Z*)-Этил-3-гидрокси-5-(2,2,4-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)пент-4-еноат (22). Смесь диастереомеров 10:9. К раствору 500 мг (2.47 ммоль) триола **19** в 20 мл смеси ТГФ–H₂O, 4:1, добавляют 270 мг (3.21 ммоль) NaHCO₃ и 687 мг (3.21 ммоль) NaIO₄. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре, добавляют 10 мл H₂O, экстрагируют Et₂O. Экстракт сушат над MgSO₄, упаривают, полученный альдегид **21** далее используют без очистки. К раствору 1.04 мл (7.41 ммоль) *i*-Pr₂NH в 15 мл ТГФ в инертной атмосфере при 0 °С добавляют 3.70 мл (7.40 ммоль) 2 М раствора *n*-BuLi в гексане. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин, охлаждают до –78 °С и по каплям добавляют 0.72 мл (7.41 ммоль) EtOAc, перемешивают в течение 45 мин при –78 °С. Добавляют раствор полученного альдегида **21** в 10 мл ТГФ. Смесь перемешивают в течение 25 мин при –78 °С, обрабатывают 3% раствором HCl, водный слой экстрагируют EtOAc. Экстракт сушат над MgSO₄, упаривают, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 3:1 до 1:1. Выход 530 мг (83%), бесцветное масло. *R*_f 0.35 (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3461, 2984, 1736, 1188, 1058. Масс-спектр, *m/z*: 201 [M–(CH₃)₂CO+H]⁺ (100). Найдено, %: С 60.41; Н 8.66. С₁₃H₂₂O₅. Вычислено, %: С 60.45; Н 8.58.

Мажорный диастереомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.20 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.32 (3H, с, CH₃); 1.35 (3H, с, CH₃); 1.38 (3H, с, CH₃); 2.45–2.53 (2H, м, 2-CH₂); 3.37 (1H, уш. с, OH); 3.76–3.87 (2H, м, 5'-CH₂); 4.10 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂); 4.99–5.08 (1H, м, 3-CH); 5.40 (1H, д, д, *J* = 12.0, *J* = 7.9, 4-CH); 5.52 (1H, д, д, *J* = 12.0, *J* = 0.7, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.1 (CH₃); 26.0 (CH₃); 27.0 (CH₃); 27.4 (CH₃); 41.8 (C-2); 60.5 (CH₂CH₃); 64.5 (C-3); 75.1 (C-5'); 81.0 (C-4'); 110.0 (C-2'); 131.4 (C-4); 134.8 (C-5); 171.7 (CO).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.20 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.30 (3H, с, CH₃); 1.35 (3H, с, CH₃); 1.37 (3H, с, CH₃); 2.45–2.53 (2H, м, 2-CH₂); 3.65 (1H, уш. с, OH); 3.76–3.87 (2H, м, 5'-CH₂); 4.10 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂); 4.95–5.03 (1H, м, 3-CH); 5.37 (1H, д, д, *J* = 12.0, *J* = 7.6, 4-CH); 5.51 (1H, д, д, *J* = 12.0, *J* = 0.9, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.1 (CH₃); 26.1 (CH₃); 26.9 (CH₃); 27.3 (CH₃); 41.5 (C-2); 60.5 (CH₂CH₃); 64.7 (C-3); 75.2 (C-5'); 81.0 (C-4'); 109.9 (C-2'); 131.8 (C-4); 134.6 (C-5); 172.0 (CO).

(*S,Z*)-Этил-3,6,7-тригидрокси-6-метилгепт-4-еноат (23). Смесь диастереомеров 10:9. К раствору 500 мг (1.94 ммоль) ацетонида **22** в 10 мл EtOH добавляют 50 мг *p*-TsOH·H₂O. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при 50 °С, упаривают, остаток хромато-

графируют на SiO₂, элюент EtOAc. Выход 372 мг (88%), бесцветное масло. *R*_f 0.25 (EtOAc). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3386, 2979, 1717, 1176, 1046. Масс-спектр, *m/z*: 201 [M–H₂O+H]⁺ (76), 183 [M–2H₂O+H]⁺ (100). Найдено, %: С 54.90; Н 8.25. С₁₀H₁₈O₅. Вычислено, %: С 55.03; Н 8.31.

Мажорный диастереомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.27 (3H, с, CH₃); 2.45–2.60 (2H, м, 2-CH₂); 3.35 (1H, д, *J* = 11.2) и 3.43 (1H, д, *J* = 11.2, 7-CH₂); 4.12 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 4.50–4.70 (2H, м, 2OH); 5.15–5.20 (1H, м, 3-CH); 5.35–5.47 (2H, м, 4,5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.1 (CH₃); 25.6 (CH₃); 41.9 (C-2); 60.8 (CH₂CH₃); 64.7 (C-3); 70.0 (C-7); 74.3 (C-6); 132.1 (C-4); 135.5 (C-5); 172.3 (CO).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.30 (3H, с, CH₃); 2.45–2.60 (2H, м, 2-CH₂); 3.36 (1H, д, *J* = 11.2) и 3.47 (1H, д, *J* = 11.2, 7-CH₂); 4.12 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 4.50–4.70 (2H, м, 2OH); 5.00–5.07 (1H, м, 3-CH); 5.35–5.47 (2H, м, 4,5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.1 (CH₃); 25.5 (CH₃); 41.9 (C-2); 60.8 (CH₂CH₃); 64.1 (C-3); 69.9 (C-7); 74.4 (C-6); 132.5 (C-4); 135.3 (C-5); 172.3 (CO).

(*S,Z*)-Этил-3,6-дигидрокси-6-метил-7-[(*E*)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)акрилоилокси]гепт-4-еноат (24). Смесь диастереомеров 10:9. К раствору 350 мг (1.60 ммоль) триола **23** в 10 мл CH₂Cl₂ при 0 °С добавляют 1.11 мл (8.00 ммоль) Et₃N, 29 мг (0.24 ммоль) DMAP и 5.33 мл (1.60 ммоль) 0.3 М раствора смешанного ангидрида *N*-метилурокановой кислоты **13** в CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем растворитель упаривают, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент EtOAc–MeOH, градиент от 1:0 до 5:1. Выход 377 мг (67%), содержание основного вещества 85–90% (определено по спектру ЯМР H¹), бесцветное масло. *R*_f 0.3 (CHCl₃–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3368, 2935, 1716, 1639, 1173, 1035. Масс-спектр, *m/z*: 353 [M+H]⁺ (45), 335 [M–H₂O+H]⁺ (100). Найдено, %: С 58.21; Н 6.33; N 8.54. С₁₇H₂₄N₂O₆. Вычислено, %: С 57.94; Н 6.86; N 7.95.

Мажорный диастереомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.27 (3H, с, CH₃); 2.50–2.74 (2H, м, 2-CH₂); 3.64 (3H, с, NCH₃); 4.02–4.14 (4H, м, 7-CH₂, CH₃CH₂); 5.14–5.20 (1H, м, 3-CH); 5.40–5.50 (2H, м, 4,5-CH); 5.70 (1H, уш. с, OH); 6.46 (1H, д, *J* = 15.7, 2'-CH); 7.05 (1H, с, H-5''); 7.46 (1H, д, *J* = 15.7, 3'-CH); 7.49 (1H, с, H-2''). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.1 (CH₃); 25.7 (CH₃); 33.69 (NCH₃); 41.9 (C-2); 60.7 (CH₂CH₃); 64.6 (C-3); 71.0 (C-7); 72.8 (C-6); 115.7 (C-2'); 122.8 (C-5''); 132.4 (C-4); 134.8 (C-5); 136.3 (C-3'); 137.8 (C-4''); 139.4 (C-2''); 167.5 (C=O); 172.1 (C=O).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.30 (3H, с, CH₃); 2.50–2.74 (2H, м, 2-CH₂); 3.64 (3H, с, NCH₃); 4.02–4.14 (4H, м, 7-CH₂, CH₃CH₂); 5.10–5.15 (1H, м, 3-CH); 5.40–5.50 (2H, м, 4,5-CH); 5.70 (1H, уш. с, OH); 6.47 (1H, д, *J* = 15.7, 2'-CH); 7.04 (1H, с, H-5''); 7.49 (1H, с, H-2''); 7.50 (1H, д, *J* = 15.7, 3'-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.1 (CH₃); 26.2 (CH₃); 33.69 (NCH₃); 41.9 (C-2); 60.8 (CH₂CH₃); 64.5 (C-3); 71.1 (C-7); 72.8 (C-6); 115.6 (C-2');

123.0 (C-5"); 132.6 (C-4); 134.7 (C-5); 136.6 (C-3'); 137.8 (C-4"); 139.5 (C-2"); 167.5 (C=O); 172.2 (C=O).

(*E*)-{[(*S,E*)-2-Метил-5-(2-этоксипропан-2-илокси)-2-оксоэтилиден]-2,5-дигидрофуран-2-ил]метил}-3-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)пропан-2-олат (26). К раствору 166 мг (0.47 ммоль) диола 24 в 35 мл CH₂Cl₂ добавляют 817 мг (9.40 ммоль) MnO₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре, затем отфильтровывают и упаривают. Далее полукеталь 25 растворяют в 10 мл CH₂Cl₂ и добавляют 10 мг (0.05 ммоль) *p*-TsOH·H₂O. Смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре, упаривают, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент EtOAc. Выход 109 мг (70%), белое кристаллическое вещество, т. пл. 63–65 °С. [α]_D²¹ –144.2° (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.3 (EtOAc). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2981, 1695, 1634, 1272, 1154, 1112. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.22 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.40 (3H, с, CH₃); 3.65 (3H, с, NCH₃); 4.10 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 4.18 (1H, д, *J* = 11.6) и 4.31 (1H, д, *J* = 11.6, CH₂O); 5.22 (1H, д, *J* = 1.4, =CHCOO); 6.46 (1H, д, *J* = 15.6, 2'-CH); 6.59 (1H, д, д, *J* = 5.9, *J* = 1.4, 4-CH); 7.05 (1H, с, Н-5"); 7.26 (1H, д, *J* = 5.9, 3-CH); 7.42 (1H, с, Н-2"); 7.46 (1H, д, *J* = 15.6, 3'-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.4 (CH₃); 21.1 (CH₃); 33.6 (NCH₃); 59.4 (CH₂CH₃); 66.4 (CH₂); 89.1 (=CHCOO); 92.0 (C-2); 114.9 (C-2"); 123.0 (C-5"); 125.0 (C-4); 137.0 (C-3'); 138.2 (C-4"); 139.3 (C-2"); 144.5 (C-3); 166.9 (C=O); 167.9 (C-5); 173.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 333 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 61.40; Н 6.01. C₁₇H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: С 61.44; Н 6.07.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена по теме государственного задания (№ АААА-А20-120012090028-3).

Аналитические и спектральные исследования выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования "Химия" Уфимского института химии и Регионального центра коллективного пользования "Агидель" Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Авторы благодарят Circa Group (Мельбурн, Австралия) за щедрый подарок в виде левоглюкозенона.

Список литературы

- Lindel, T.; Jensen, P. R.; Fenical, W.; Long, B. H.; Casazza, A. M.; Carboni, J.; Fairchild, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744.
- D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019.
- Long, B. H.; Carboni, J. M.; Wasserman, A. J.; Cornell, L. A.; Casazza, A. M.; Jensen, P. R.; Lindel, T.; Fenical, W.; Fairchild, C. R. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 1111.
- Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Vourloumis, D.; Ohshima, T.; Kim, S.; Pfefferkorn, J.; Xu, J.-Y.; Li, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10814.
- Stachel, S. J.; Biswas, K.; Danishefsky, S. J. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1277.
- Sharipov, B. T.; Davidova, A. N.; Valeev, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 403. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 403.]
- (a) Comba, M. B.; Tsai, Y.-h.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 590. (b) Sarotti, A. M.; Zanardi, M. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 439. (c) Miiftakhov, M. S.; Valeev, F. A.; Gaisina, I. N. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 869 [*Успехи химии* **1994**, *63*, 922.] (d) Sharipov, B. T.; Pershin, A. A.; Valeev, F. A. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 119. (e) Sharipov, B. T.; Davydova, A. N.; Ryabova, A. S.; Galimzyanova, N. F.; Valeev, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 31. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 31.]
- (a) Davydova, A. N.; Sharipov, B. T.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1408. [*Журн. орган. химии* **2015**, *51*, 1440.] (b) Tsypysheva, I. P.; Valeev, F. A.; Vasil'eva, E. V.; Spirikhin, L. V.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2000**, *49*, 1237. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2000**, 1240.]
- Martín-Lomas, M.; Flores-Mosquera, M.; Chiara, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1547.
- Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007, 4th ed., p. 166.
- (a) Nicolaou, K. C.; Xu, J. Y.; Kim, S.; Pfefferkorn, J.; Ohshima, T.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661. (b) Sharipov, B. T.; Pershin, A. A.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 721. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 732.]
- (a) Martin, N.; Thomas, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7952. (b) Ohlsson, J.; Magnusson G. *Carbohydr. Res.* **2001**, *331*, 91.
- (a) Carter, R.; Hodgetts, K.; McKenna, J.; Magnus, P.; Wren, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4367. (b) Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13201.