

УДК 547.917

DOI: 10.31040/2222-8349-2020-0-4-33-39

**СИНТЕЗ УГЛЕВОДНЫХ БЛОКОВ ДЛЯ 2'.3'-ДИДЕЗОКСИНУКЛЕОЗИДОВ
ИЗ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА**

© Б.Т. Шарипов, А.Н. Давыдова, Ф.А. Валеев

Нуклеозиды, содержащие в гликозидной части такие пятичленные дезоксиуглеводы, как залцитабин, 2'.3'-дидезоксиуридин, ставудин, широко используются как химиотерапевтические средства при синдроме приобретенного иммунодефицита. Показано, что ряд 2'.3'-дидезоксинуклеозидов является эффективным ингибитором вируса иммунодефицита типа-1 у человека. Левоглюкозенон и циренTM (дигидролевоглюкозенон) – уникальные соединения, оптически чистые кетоны углеводной природы, получаемые из возобновляемого биосырья, доступны путем пиролиза любых целлюлозосодержащих материалов. Они являются перспективными углеводами для получения модифицированных нуклеозидов, кроме этого они коммерчески доступны.

На основе левоглюкозенона нами осуществлен синтез хиральных углеводных блоков для дидезоксинуклеозидов, а именно, третбутилдиметилсилильных производных (*S*)-5-(гидроксиметил)-2.5-дигидрофуран-2-ола и (*S*)-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ола.

На первом этапе синтеза проведена одностадийная модификация пиранозной формы левоглюкозенона и цирена в γ -бутанолиды путем окисления по Байеру-Виллигеру с использованием H_2O_2 в присутствии Amberlyst-15 в воде. Далее изучено восстановление до лактола незащищенного гидроксиметил- γ -бутанолида, полученного из цирена. Восстановление γ -бутанолида действием $BH_3 \cdot SMe_2$, Red-Al или $LiAlH(O^tBu)_3$ в THF при 0°C приводит преимущественно к продукту полного восстановления – пентан-1,2,5-триолу. С хорошим выходом желаемый лактол удалось получить при использовании tBu_2AlH при -78°C в CH_2Cl_2 . Повышение температуры реакции до 0°C приводило к снижению выхода лактола. Установлено, что (*S*)-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ол существует как в пятичленной форме, так и шестичленной.

Вследствие того, что целевые лактолы легко претерпевают переход из фуранозной формы в пиранозную, они не используются для получения нуклеозидов. Поэтому нами изучен подход к синтезу стабильных пятичленных лактолов. С этой целью в лактонах, полученных из левоглюкозенона и цирена по реакции Байера-Виллигера, первичную гидроксильную группу блокировали с применением TBSCl. Последующее восстановление эфиров с использованием tBu_2AlH дало лактолы, существующие исключительно в фуранозной форме. Общий выход целевого (*S*)-5-(гидроксиметил)-2.5-дигидрофуран-2-ола, полученного из левоглюкозенона, составил 39%, а (*S*)-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ола, полученного из цирена, 65%.

Ключевые слова: левоглюкозенон, цирен, нуклеозиды, лактон, лактол.

Введение. Азотсодержащие углеводы в качестве структурных фрагментов входят в состав многих природных биологически активных веществ, например, нуклеозидов, мукополисахаридов. Азотсодержащие углеводы находят применение в многочисленных клинически используемых препаратах.

Нуклеозиды, содержащие в гликозидной части пятичленные дезоксиуглеводы, такие как

залцитабин **1**, 2'.3'-дидезоксиуридин (ddU) **2**, ставудин **3**, широко используются как химиотерапевтические средства при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД). Показано, что ряд 2'.3'-дидезоксинуклеозидов является эффективным ингибитором вируса иммунодефицита типа-1 (ВИЧ-1) у человека. Поэтому разработка эффективных синтетических методов, которые позволили бы полу-

ШАРИПОВ Булат Тагирович – к.х.н., Уфимский институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: sharipovbt@anrb.ru

ДАВЫДОВА Анна Николаевна – к.х.н., Уфимский институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: sharipovbt@anrb.ru

ВАЛЕЕВ Фарид Абдуллович – д.х.н., Уфимский институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: sinvmet@anrb.ru

чать производные нуклеозидов, имеет большое значение.

Левоглюкозенон **4** является перспективным углеводом для получения модифицированных нуклеозидов. Соединение **4** – уникальное среди продуктов пиролиза биомассы, поскольку он содержит шесть дифференцированно функционализированных атомов углерода и два хиральных центра (сохраняются из целлюлозы), что делает его идеальным кандидатом для синтеза энантиомерно чистых соединений [1–3]. Химики-синтики еще в прошлом веке оценили потенциал левоглюкозенона **4**, как хирального источника для тонкого органического синтеза, а учитывая последние дости-

жения в его промышленном производстве, следует ожидать расширенного масштабного применения. Следует заметить, что цирен (сугене™) **5**, легко получаемый гидрированием левоглюкозенона **4**, коммерчески доступен.

Результаты и обсуждение. В работе нами показана возможность синтеза на основе левоглюкозенона **4** и цирена **5** углеводных остатков, которые могут быть непосредственно использованы для получения дидезоксинуклеозидов **1–3**. Нуклеозиды **1–3** содержат в качестве углеводного остатка (*S*)-5-(гидроксиметил)-2,5-дигидрофуран-2-ол **6** и (*S*)-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ол **7**.

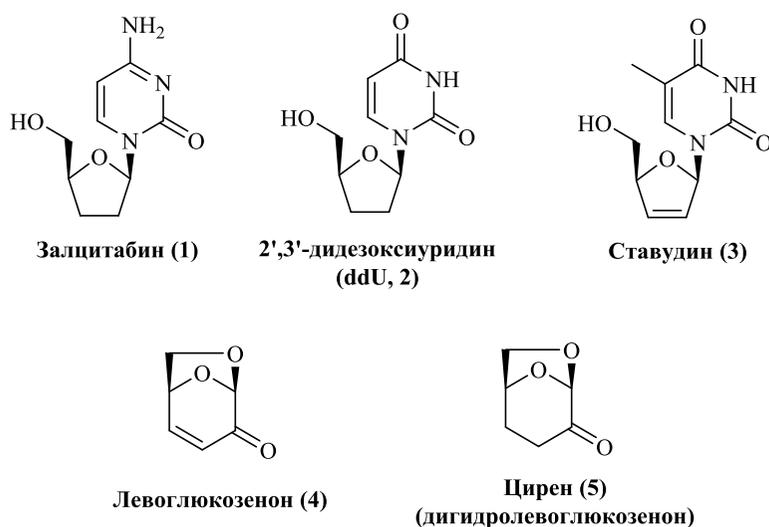


Рис. 1. 2',3'-Дидезоксинуклеозиды и исходные соединения

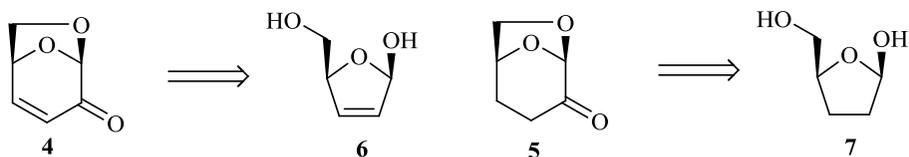


Рис. 2. Ретросинтетическая схема

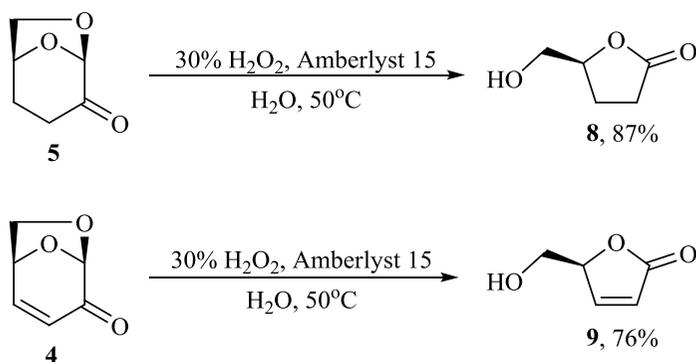


Рис. 3. Окисление по Байеру-Виллигеру левоглюкозенона **4** и цирена **5**

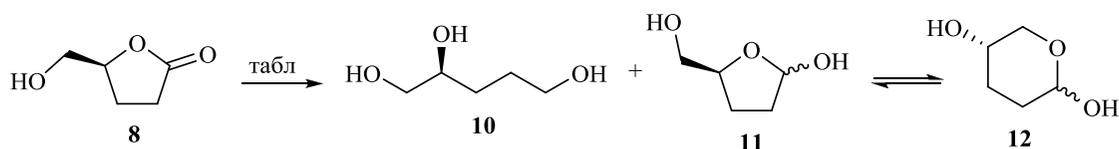


Рис. 4. Восстановление γ -бутанолида **8**

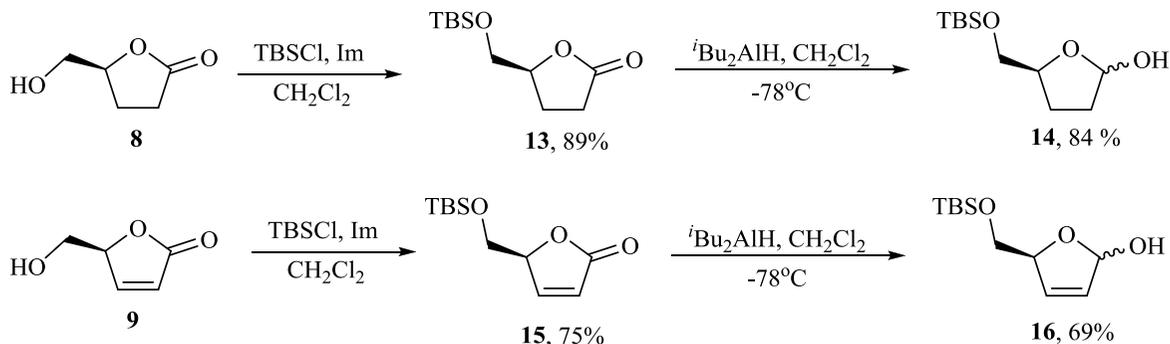


Рис. 5. Заключительный синтез пятичленных γ -бутанолидов **14** и **16**

Т а б л и ц а 1

Восстановление γ -бутанолида **8**

	Условия	Выход, % 11+12	Выход, % 10
1	(1.5 экв) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, 50°C	-	58
2	(1.5 экв) Red-Al, THF, 0°C	17	77
3	(3.0 экв) $\text{LiAlH}(\text{O}^i\text{Bu})_3$, THF, 0°C	31	58
4	(2.0 экв) $^i\text{Bu}_2\text{AlH}$, CH_2Cl_2 , -78°C	85	5
5	(2.0 экв) $^i\text{Bu}_2\text{AlH}$, CH_2Cl_2 , 0°C	57	15

Коротким путем модификации левоглюкозенона **4** в направлении пятичленных лактолов **6** и **7** является окисление по Байеру–Виллигеру с получением бутан-4-олидов. Ранее в нашей лаборатории разработан метод окисления по Байеру–Виллигеру производных левоглюкозенона с получением в одну стадию деблокированных γ -бутанолидов путем обработки их 30% H_2O_2 в присутствии Amberlyst 15 [4]. В этом случае использование 5 эквивалентов H_2O_2 при 50°C в присутствии Amberlyst 15 позволяет окислить цирен **5** за 1 ч до γ -бутанолида **8** с выходом 87%. Использование 1 эквивалента H_2O_2 приводит к незначительному снижению конверсии и выхода до 84%. Окисление левоглюкозенона **4** в воде 5-кратным избытком 30% H_2O_2 с Amberlyst 15 позволило получить γ -бутанолид **9** с выходом 76%. Использование эквимольных количеств окислителя дает продукт **9** с выходом 70%.

Следующий этап работы состоял в поиске условий трансформации γ -бутанолидов **8** и **9** до лактолов **6** и **7**. Для сокращения синтетической цепочки превращений нами опробовано непо-

средственное восстановление γ -бутанолида **8** до лактола **7** в одну стадию.

В γ -бутанолиде **8** содержится неблокированная гидроксигруппа, что требует использования избытка гидрирующих реагентов для достижения полной конверсии реакции. В большинстве случаев это может привести к более глубокому восстановлению сложноэфирной группы. При изучении восстановления γ -бутанолида **8** нами определено необходимое количество гидридных реагентов, нужное для достижения полной конверсии, и установлено соотношение продуктов.

Восстановление γ -бутанолида **8** раствором $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ в THF при 0°C характеризуется крайне низкой конверсией; при нагревании реакции до 50°C происходит образование пентан-1,2,5-триола **10** с выходом 58%. Формирование промежуточного лактола **11** в этой реакции не наблюдается. Восстановление γ -бутанолида **8** Red-Al [5] или $\text{LiAlH}(\text{O}^i\text{Bu})_3$ [6] в ТГФ при 0°C приводит преимущественно к продукту полного восстановления – пентан-1,2,5-триола **10**.

С хорошим выходом лактол **11** удалось получить действием $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ на γ -бутанолид **8** при -78°C в CH_2Cl_2 . Повышение температуры реакции до 0°C приводит к снижению выхода лактола **11**. Следует отметить, что образующийся первоначально пятичленный лактол **11** после обработки реакции частично подвергается перереклицизации в шестичленный лактол **12**, в результате этого продукты **11** и **12** выделяются в виде смеси [7].

Из-за того, что лактол **11** легко претерпевает переход из фуранозной формы в пиранозную, он для получения нуклеозидов не пригоден. Поэтому нами изучен альтернативный подход к синтезу стабильного производного пятичленного лактола типа **7**. С этой целью в исходном γ -бутанолиде **8** первичную гидроксильную группу блокировали действием TBSCl с получением эфира **13**. Последующее восстановление эфира **13** с применением $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ дало лактол **14**, существующий исключительно в фуранозной форме.

В дополнение нами по аналогичной схеме реализовано получение ненасыщенного лактола **16** из γ -бутанолида **9** с выходом 52% на две стадии. Все полученные производные **14** и **16** перспективны для использования в синтезе 2'.3'-дидезоксинуклеозидов [8, 9].

Заключение. Таким образом, на основе левоглюкозенона и цирена осуществлен синтез хиральных пятичленных лактолов, перспективных для синтеза на их основе различных фармакологически важных нуклеозидов. Установлено, что (*S*)-5-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-2-ол в растворах существует в фуранозной и пиранозной формах. Общий выход целевых лактолов из левоглюкозенона и цирена на три стадии составил 39 и 65% соответственно.

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). Масс-спектры зарегистрированы на жидкостном хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполом в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ соответственно, ионизация электрораспылением, элюент $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе NEKAtech Euro EA 3000.

Углы оптического вращения определены на поляриметре PerkinElmer-341. 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).

Лактоны **8** и **9** получены по методике, описанной в литературе [4].

(S)-Пентан-1,2,5-триол (10), (S)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ол (11) и (S)-тетрагидро-2H-пиран-2,5-диол (12).

К охлажденному до -78°C раствору 150 мг (1.29 ммоль) (*S*)-5-(гидроксиметил)-2,5-дигидрофуран-2-она **8** в 10 мл безводного CH_2Cl_2 по каплям добавили раствор 0.63 мл (2.58 ммоль) 73%-ого (*i*-Bu) $_2\text{AlH}$ в толуоле и перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. Далее в реакционную массу добавили 1 мл AcOH , температуру довели до 0°C , перемешивали 30 мин. Растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO_2 , элюент петролейный эфир – EtOAc , градиент от 3:1 до 1:1. Выходы 130 мг (85%) лактолов **11** и **12**, и 8 мг (5%) пентан-1,2,5-триола **10**.

Полученные лактолы **11** и **12** по спектральным характеристикам идентичны представленным в работе [7].

10: бесцветное масло. R_f 0.1 (EtOAc , 1:1). $[\alpha]_D^{22}$ -15.5° (с 1.0, EtOH). (лит. $[\alpha]_D^{20}$ -15.1° (с 1.0, EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3345, 2942, 1447, 1053. Спектр ЯМР ^1H (D_2O , $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 1.23–1.33 м (1H, H^4), 1.37–1.47 м (2H, H^3 , H^4), 1.47–1.58 м (1H, H^3), 3.33 ддд (1H, H^5 , J 11.6, 6.8, 1.1 Гц), 3.45 ддд (1H, H^5 , J 11.6, 3.8, 1.4 Гц), 3.45–3.50 м (2H, H^1), 3.53–3.59 м (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , $\delta/\text{м.д.}$): 27.40 (C^4), 28.62 (C^3), 61.50 (C^5), 65.25 (C^1), 71.47 (C^2). Масс-спектр: m/z : 121 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 50.08; H 10.01. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 49.98; H 10.07.

(S)-5-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)дигидрофуран-2(3H)-он (13). К раствору 260 мг (2.24 ммоль) (*S*)-5-(гидроксиметил)-2,5-дигидрофуран-2-она **8** в 10 мл безводного CH_2Cl_2 добавили 439 мг (2.91 ммоль) TBSCl и 199 мг (2.91 ммоль) имидазола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакционную смесь фильтровали через тонкий слой SiO_2 , упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 , элюент петролейный эфир – EtOAc , градиент от 3:1 до 1:1. Выход 459 мг (89%) ((трет-бутил-диметилсилилокси)метил)дигидрофуран-2(3H)-она **13**, бесцветное

масло, $[\alpha]_D^{20} +13.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.5 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2956, 17580, 1254, 1174, 1121, 837. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.02 с (3H, CH_3), 0.03 с (3H, CH_3), 0.84 с (9H, CH_3), 2.08-2.17 м (1H, H^4), 2.17-2.27 м (1H, H^4), 2.41 д.д.д (1H, H^3 , J 17.6, 10.2, 6.2 Гц), 2.55 д.д.д (1H, H^3 , J 17.6, 10.2, 7.3 Гц), 3.63 д.д (1H, CH_2O , J 11.3, 3.0 Гц), 3.81 д.д (1H, CH_2O , J 11.3, 3.1 Гц), 4.50-4.57 м (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: -5.64 (CH_3), -5.59 (CH_3), 18.13 (CCH_3), 23.45 (C^4), 25.70 (CH_3), 28.49 (C^3), 64.82 (CH_2O), 80.03 (C^5), 177.53 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 231 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 57.43; Н 9.56. $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С 57.35; Н 9.63.

(S)-5-((трет-Бутилдиметилсилилокси) метил)тетрагидрофуран-2-ол (14). К раствору 220 мг (0.95 ммоль) ((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)дигидрофуран-2(3H)-она **13** в 10 мл безводного CH_2Cl_2 при -78°C добавили 1.05 мл (1.05 ммоль) $^i\text{Bu}_2\text{AlH}$ (1M раствор в толуоле). Раствор перемешивали 10 мин при -78°C , далее добавили 5 мл EtOAc и отогрели ее до 0°C . Добавили 5 мл воды и обработали 3%-ым раствором HCl до исчезновения геля. Продукты реакции экстрагировали CH_2Cl_2 , объединенные экстракты сушили MgSO_4 , упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 , элюент петролейный эфир – EtOAc , градиент от 3:1 до 1:1. Выход 186 мг (84%) ((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)дигидрофуран-2(3H)-ола **14**. Смесь α/β аномеров = 4/7 (по спектрам ЯМР ^1H), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20} -4.7^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.5 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420, 2929, 1472, 1256, 1068, 838. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 56.79; Н 10.33. $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С 56.85; Н 10.41.

α -аномер: Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.01 с (3H, CH_3), 0.02 с (3H, CH_3), 0.84 с (9H, CH_3), 1.65-2.10 м (4H, H^4 , H^3), 3.50-3.57 д.д (2H, CH_2O), 4.22-4.28 м (1H, H^5), 5.36 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: -5.44 (CH_3), -5.40 (CH_3), 18.28 (CCH_3), 25.24 (C^3), 25.82 (CH_3), 32.66 (C^4), 65.43 (CH_2O), 78.85 (C^5), 98.80 (C^2).

β -аномер: Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.08 с (3H, CH_3), 0.88 с (9H, CH_3), 1.65-2.10 м (4H, H^4 , H^3), 3.55 д.д (1H, CH_2O , J 10.6, 3.1 Гц), 3.74 д.д (1H, CH_2O , J 10.6, 3.2 Гц), 3.95 уш.с (1H, OH), 4.18-4.24 м (1H, H^5), 5.52 д (1H, H^2 , J 4.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: -5.61 (CH_3), -5.54 (CH_3), 18.31 (CCH_3), 23.63 (C^3), 25.82 (CH_3), 34.81 (C^4), 65.43 (CH_2O), 79.99 (C^5), 98.39 (C^2).

(S)-5-((трет-Бутилдиметилсилилокси) метил)фуран-2(5H)-он (15).

Получен аналогично соединению **13** из 0.330 г (2.9 ммоль) (S)-5-(гидроксиметил)-2.5-дигидрофуран-2-она **9**. Выход 0.497 г (75%) ((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)фуран-2(5H)-она **15**, бесцветное масло, частично кристаллизующееся, $[\alpha]_D^{26} -130.6^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.5 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2930, 1752, 1256, 1100, 837. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.05 с (3H, CH_3), 0.06 с (3H, CH_3), 0.87 с (9H, CH_3), 3.80 д.д (1H, CH_2O , J 10.8, 5.4 Гц), 3.94 д.д (1H, CH_2O , J 10.8, 4.5 Гц), 5.00-5.10 м (1H, H^5), 6.15 д.д (1H, CH^3 , J 5.7, 1.9 Гц), 7.49 д.д (1H, CH^4 , J 5.7, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: -5.75 (CH_3), 17.98 (CCH_3), 25.51 (CH_3), 62.62 (CH_2O), 83.26 (C^5), 122.24 (C^3), 154.23 (C^4), 172.80 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 57.96; Н 8.72. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С 57.85; Н 8.83.

(S)-5-((трет-Бутилдиметилсилилокси) метил)-2,5-дигидрофуран-2-ол (16). Получен аналогично соединению **14** из 0.200 г (0.88 ммоль) ((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)фуран-2(5H)-она **15**. Выход 0.137 г (69%) ((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)фуран-2(5H)-ола **16**. Смесь α/β аномеров = 1/2 (по спектрам ЯМР ^1H), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20} -11.9^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.5 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3430, 2930, 1472, 1257, 1073, 838, 778. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 231 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 57.48; Н 9.52. $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С 57.35; Н 9.63.

α -аномер: Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.01 с (3H, CH_3), 0.02 с (3H, CH_3), 0.90 с (9H, CH_3), 3.40-3.80 м (2H, CH_2O), 5.00-5.05 м (1H, H^5), 5.75-6.20 м (2H, H^4 , H^3), 6.05 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: -5.41 (CH_3), -5.37 (CH_3), 18.42 (CCH_3), 25.84 (CH_3), 63.16 (CH_2O), 85.00 (C^5), 102.16 (C^2), 130.41 и 130.45 (C^3 , C^4).

β -аномер: Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.01 с (3H, CH_3), 0.02 с (3H, CH_3), 0.90 с (9H, CH_3), 3.40-3.80 м (2H, CH_2O), 4.90-4.95 м (1H, H^5), 5.75-6.20 м (2H, H^4 , H^3), 5.95 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: -5.41 (CH_3), -5.37 (CH_3), 18.28 (CCH_3), 25.84 (CH_3), 65.59 (CH_2O), 85.58 (C^5), 103.11 (C^2), 138.88 (C^3), 133.10 (C^4).

Работа выполнена по теме Госзадания (№ АААА-А20-120012090028-3). Авторы благодарят Circa Group (Мельбурн, Австралия) за щедрый подарок в виде левоглюкозенона.

Литература

1. Comba M.B., Tsai Y.-h., Sarotti A.M., Mangione M.I., Suárez A.G., Spanevello R.A. Levoglucosenone and its new applications: valorization of cellulose residues // *Eur. J. Org. Chem.* 2018. P. 590–604.
2. Sarotti A.M., Zanardi M.M., Spanevello R.A., Suárez A.G. Recent applications of levoglucosenone as chiral synthon // *Curr. Org. Synth.* 2012. V. 9. P. 439–459.
3. Мифтахов М.С., Валеев Ф.А., Гайсина И.Н. Леголюкозенон: свойства, реакции и использование в тонком органическом синтезе // *Успехи химии.* 1994. Т. 63. С. 922–936.
4. Шарипов Б.Т., Давыдова А.Н., Рябова А.С., Галимзянова Н.Ф., Валеев Ф.А. Синтез и фунгицидная активность метилсульфанилметиловых эфиров производных леголюкозенона // *Химия гетероциклических соединений.* 2019. Т. 55. С. 31–37.
5. Lieb F., Niewohner U., Wendisch D. 6-(3-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)hexansäuren, eine neue Klasse von TxA₂-antagoniste // *Liebigs Ann. Chem.* 1987. P. 607–615.
6. Málek J. Reduction by metal alkoxyaluminum hydrides. Part II. Carboxylic acids and derivatives, nitrogen compounds, and sulfur compounds // *Organic Reactions* 1988. V. 36. P. 249–590.
7. Diekmann E., Friedrich K., Lehmann J. Synthese von 1,4-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α/β -D-pentofuranose und -pentopyranose // *Liebigs Ann. Chem.* 1989. P. 1247–1750.
8. Okabe M., Sun R.C., Tarn S.Y.-K., Todaro L.J., Coffen D.L. Synthesis of the dideoxynucleosides ddC and CNT from glutamic acid, ribonolactone, and pyrimidine bases // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. P. 4780–4786.
9. Chu C.K., Raghavachari R., Beach J.W., Kosugi Y., Ullas G.V. A general synthetic method for 2',3'-dideoxynucleosides: total synthetic // *Nucleosides and Nucleotides* 1989. V. 8. P. 903–906.

References

1. Comba M.B., Tsai Y.-h., Sarotti A.M., Mangione M.I., Suárez A.G., Spanevello R.A. Levoglucosenone and its new applications: Valorization of cellulose residues. *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, pp. 590–604.
2. Sarotti A.M., Zanardi M.M., Spanevello R.A., Suárez A.G. Recent applications of levoglucosenone as chiral synthon. *Curr. Org. Synth.*, 2012, vol. 9, pp. 439–459.
3. Miftakhov M.S., Valeev F.A., Gaisina I.N. Levoglucosenone: The properties, reactions, and use in fine organic synthesis. *Russ. Chem. Rev.*, 1994, vol. 63, pp. 869–882.
4. Davydova A.N., Sharipov B.T., Ryabova A.S., Galimzyanova N.F., Valeev F.A. Synthesis and fungicidal activity of methylsulfanylmethyl ether derivatives of levoglucosenone. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2019, vol. 55, pp. 31–37.
5. Lieb F., Niewohner U., Wendisch D. 6-(3-Carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)hexansäuren, eine neue Klasse von TxA₂-antagoniste. *Liebigs Ann. Chem.*, 1987, pp. 607–615.
6. Málek J. Reduction by metal alkoxyaluminum hydrides. Part 2. Carboxylic acids and derivatives, nitrogen compounds, and sulfur compounds. *Organic Reactions*, 1988, vol. 36, pp. 249–590.
7. Diekmann E., Friedrich K., Lehmann J. Synthese von 1,4-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α/β -D-pentofuranose und -pentopyranose. *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, pp. 1247–1750.
8. Okabe M., Sun R.C., Tarn S.Y.-K., Todaro L.J., Coffen D.L. Synthesis of the dideoxynucleosides ddC and CNT from glutamic acid, ribonolactone, and pyrimidine bases. *J. Org. Chem.*, 1988, vol. 53, pp. 4780–4786.
9. Chu C.K., Raghavachari R., Beach J.W., Kosugi Y., Ullas G.V. A general synthetic method for 2',3'-dideoxynucleosides: total synthetic. *Nucleosides and Nucleotides*, 1989, vol. 8, P. 903–906.

SYNTHESIS OF CARBOHYDRATE BLOCKS FOR 2'.3'-DIDEOXYNUCLEOSIDES
FROM LEVOGLUCOSENONE

© B.T. Sharipov, A.N. Davydova, F.A. Valeev

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

Nucleosides containing five-membered deoxy-carbohydrates in the glycosidic part, such as zalcitabine, 2'.3'-dideoxyuridine, stavudine, are widely used in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). A number of 2'.3'-dideoxynucleosides is an effective inhibitor of type-1 immunodeficiency virus (HIV-1) in humans. Levoglucosenone and cyrene (dihydrolevoglucosenone) are unique compounds, optically pure ketones of carbo-

hydrate nature obtained from renewable bio-raw materials and available by pyrolysis of any cellulose-containing materials. They are promising carbohydrates for the production of modified nucleosides; in addition, they are commercially available.

Based on levoglucosenone, we synthesized chiral carbohydrate blocks for dideoxy-nucleosides, namely, tert-butyltrimethylsilyl derivatives of (S)-5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-ol and (S)-5-(hydroxymethyl)-tetrahydrofuran-2-ol.

At the first stage of the synthesis, a one-stage modification of the pyranose form of levoglucosenone and cyrene to γ -butanolides was carried out by Bayer-Williger oxidation using H_2O_2 in the presence of Amberlyst-15 in water. The reduction of unprotected hydroxymethyl- γ -butanolide obtained from cyrene to lactol was studied. The reduction of γ -butanolide by the action of $BH_3 \cdot SMe_2$, Red-Al, or $LiAlH(O^tBu)_3$ in THF at $0^\circ C$ leads mainly to triol, the product of complete reduction. The desired lactol was obtained using tBu_2AlH at $-78^\circ C$ in CH_2Cl_2 in good yield. Raising the reaction temperature to $0^\circ C$ led to a decrease in the yield of lactol. It has been established that (S)-5-(hydroxymethyl)-tetrahydrofuran-2-ol exists in both five-membered and six-membered forms.

Due to the fact that the target lactols easily undergo a transition from the furanose to the pyranose form, they are not used to produce nucleosides. Therefore, we have studied the approach to the synthesis of stable five-membered lactols. For this purpose, in lactones obtained by the Bayer-Williger reaction, the primary hydroxyl group was blocked using TBSCl. Subsequent reduction of the esters using tBu_2AlH gave lactols that existed exclusively in the furanose form. The total yield of the target (S)-5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-ol obtained from levoglucosenone was 39% and (S)-5-(hydroxymethyl)-tetrahydrofuran-2-ol obtained from cyrene was 65%.

Key words: levoglucosenone, cyrene, nucleosides, lactone, lactol.