



УДК 547.455.55.057 : 542.95

© 1994 И. Г. Таран, И. Е. Микерин, Б. М. Аршава,
Г. Я. Вид, А. А. Никитенко, Л. Л. Зильберг, Ю. Е. Райфельд,
В. И. Швец*

ОБЩИЙ МЕТОД ПОЛНОГО СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОГО СИНТЕЗА 2,3-ДИДЕЗОКСИ-3-С-МЕТИЛЕНО-*D*-ГЛИЦЕРО-ПЕНТОЗ

Московский институт тонкой химической технологии им.
М. В. Ломоносова

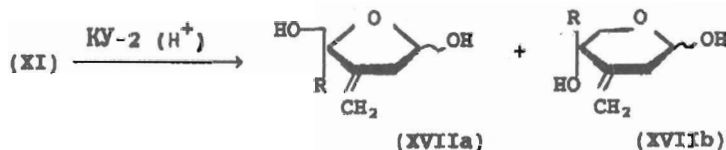
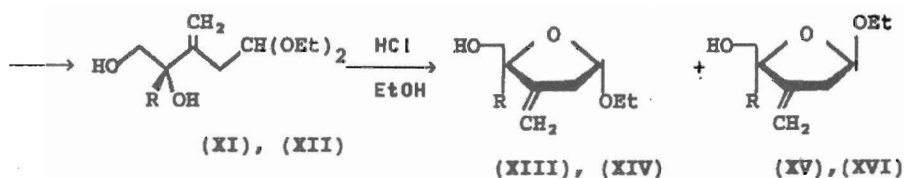
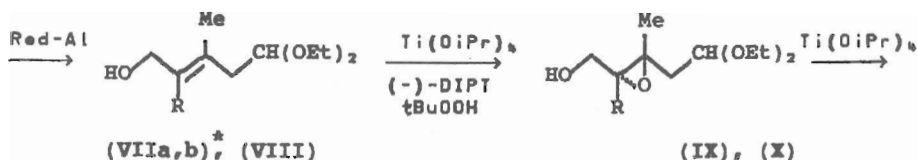
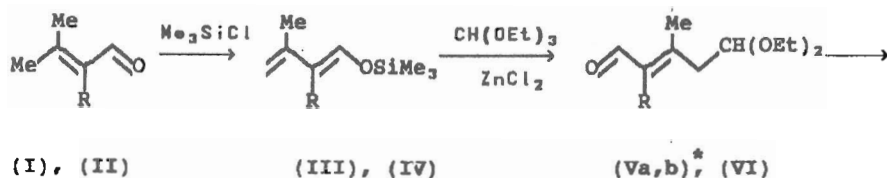
Ключевые слова: асимметрическое эпокси́дирование, хиральные эпокси́спирты, эпокси́д-аллильная перегруппировка, ациклические ацетали сахаров, 3-метиле-*D*-глицero-пентозы.

Описан метод полного стереоселективного синтеза 2,3-дидезокси-3-*C*-метилено-*D*-глицero-пентоз с суммарным выходом около 17% и их дальнейшая модификация. Ключевой стадией в синтезе является эпокси́д-аллильная перегруппировка хиральных эпокси́спиртов, полученных в 4 стадии из доступных метилпроизводных 2-бутеналя.

Моносахариды, содержащие экзо-циклическую двойную связь, представляют большой интерес в качестве исходных соединений в синтезе разветвленных углеводных фрагментов 3'-замещенных нуклеозидов, обладающих антиретровирусной активностью [1, 2]. Известно, что 3'-*C*-метилено-2',3'-дидезоксицитидин не только ингибирует обратную транскриптазу HIV, но и проявляет выраженную противоопухолевую активность [3, 4]. По нашему мнению, доступность этого класса нуклеозидов в большой степени обусловлена доступностью соответствующих производных 2-дезокси-пентозы. Последние годы мы проводим систематические исследования по полному синтезу 2-дезокси-пентоз и 2,6-дидезокси-гексоз, в результате которых была создана стратегия полного синтеза как природных, так и модифицированных моносахаридов этого класса [5]. Ключевые стадии этого метода — асимметрическое эпокси́дирование ацеталей этиленовых α -гидроксиальдегидов и региоселективное раскрытие образующихся при этом α -гидроксиэпоксидов с образованием ациклических ацеталей соответствующих дезокси-сахаров. Реализацией этой стратегии явился, в частности, универсальный метод синтеза 2-дезокси-*D*-рибозы и ее производных с различными функциональными группами в третьем положении [5].

Цель настоящих исследований — разработка полного стерео- и энантиоселективного синтеза производных 3-разветвленных 2-дезокси-*D*-пентоз.

* Адрес для переписки: 117571, Москва, просп. Вернадского, д. 86, Московский институт тонкой химической технологии.



(I), (III), (Va,b), (VIIa,b), (IX), (XI), (XIII), (XV) R=H

(II), (IV), (VI), (VIII), (X), (XII), (XIV), (XVI) R=CH₃

*Для соединений (Va,b), (VIIa,b) изображены только *E*-изомеры.

Силилированием триметилхлорсиланом по известной методике [6] соответствующих метильных производных 2-бутенала (I, II) (схема 1) получали 1-триметилсилилокси-3-метил-1,3-бутадиен (III) и (*E*)-1-триметилсилилокси-2,3-диметил-1,3-бутадиен (IV) с выходом 72 и 80% соответственно. Конденсация этих соединений с триэтилортоформиадом в присутствии хлористого цинка [7] привела с выходом около 50% к 5,5-диэтоксид-3-метил-2-пентеналу (V) и (*E*)-5,5-диэтоксид-2,3-диметил-2-пентеналу (VI). Соединение (V) представляло собой смесь *E*- и *Z*-изомеров (соответственно Va и Vb) в соотношении 75 : 25, определенном методом ¹H-ЯМР-спектроскопии. Восстановление смеси пентеналей (Va) и (Vb) бис(2-метоксиэтокси)алюмогидридом натрия (Red-Al) позволило получить с выходом 81% смесь (*E*)- и (*Z*)-5,5-диэтоксид-3-метил-2-пентенолов (VIIa, VIIb) в соотношении 75 : 25. Пентеналь (VI) был восстановлен по аналогичной методике с выходом 87% в (*E*)-5,5-диэтоксид-2,3-диметил-2-пентенол (VIII). Полученные

ТАБЛИЦА 1

Спектры ^1H -ЯМР (δ , м.д.) соединений (VI)-(XCVII) в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

Соединение	H1	H2	H2'	H3	H4	H5	H5'	3-R	4-CH ₃	=CE ₂
VI	4,67	2,59	2,59	-	-	10,15	(CHO)	2,24	1,72	-
VIII	4,50	2,30	2,30	-	-	4,03	4,03	1,72	1,72	-
IX	4,61	1,63	1,89	-	2,90	3,55	3,68	1,26	-	-
X	4,64	1,78	1,89	-	-	3,55	3,55	1,33	1,34	-
XI	4,63	2,31	2,38	-	4,12	3,42	3,57	-	-	4,99; 5,14
XII	4,64	2,39	2,39	-	-	3,35	3,49	-	1,21	5,01; 5,15
XIII	5,15	2,41	2,67	-	4,41	3,53	3,62	-	-	4,98
XIV	5,07	2,47	2,78	-	-	3,36	3,36	-	1,28	4,87; 4,97
XV	5,12	2,47	2,76	-	4,49	3,57	3,57	-	-	5,01
XVI	5,09	2,52	2,87	-	-	3,43	3,47	-	1,23	4,92; 4,97
XVIII	5,07	1,89	1,69	2,44	4,00	3,50	3,60	0,96	-	-
XIX	5,04	2,25	1,43	1,99	3,58	3,53	3,65	1,05	-	-
XX	5,11	2,10	1,88	2,06	4,12	3,60	3,60	1,09	-	-
XXI	5,16	1,84	2,22	-	3,75	3,73	3,73	1,35	-	-
XXII	5,09	1,89	2,09	-	3,91	3,62	3,51	1,21	-	-
XXIII	5,19	1,82	2,22	-	3,82	3,55	3,55	1,33	-	-
XXIV	5,17	1,79	2,18	-	3,85	3,60	3,55	1,30	-	-
XXV	5,08	1,82	2,10	-	3,98	-	-	-	-	-
XXVI	5,15	1,95	2,20	-	3,88	3,77	3,68	3,60	-	-
XXVII	5,16	1,79	2,08	-	3,89	-	-	3,58	-	-

аллильные спирты (VII, VIII) были подвергнуты асимметрическому эпексидированию по Шарплессу [8]. Поскольку нашей задачей было получение сахаров *D*-ряда, то, согласно эмпирическому правилу энантиоселективности Шарплесса [9], реакцию проводили в присутствии диизопропил-*D*-(—)-тартрата.

Смесь спиртов (VIIa) и (VIIb) подвергли асимметрическому эпексидированию без предварительного разделения, так как известно, что эпексидирование *E* двойной связи аллильных спиртов протекает значительно быстрее, чем эпексидирование *Z* двойной связи. Анализ реакционной смеси методом ЯМР-спектроскопии показал, что соотношение эпексидов, полученных из *E*- и *Z*-изомеров, составляет 98 : 2 соответственно. Колоночной хроматографией реакционной смеси был выделен (2*R*,3*R*)-2,3-эпекси-5,5-диэтокси-3-метилпентанол (IX) с выходом 90% в расчете на *E*-спирт (VIIa). Оптическая чистота соединения (IX), определенная с помощью реагента Мошера [10], составила 95%.

ТАБЛИЦА 2
 Константы спин-спинового взаимодействия в спектрах ^1H -ЯМР
 соединений (IX, XI, XIII, XV, XVIII-XXVII) (J, Гц)

Соединение	$J_{1,2}$	$J_{1,2'}$	$J_{2,2'}$	$J_{2,3}$	$J_{2',3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{4,5'}$	$J_{5,5'}$
IX	6,2	5,0	14,0	-	-	-	6,1	4,7	11,9
XI	5,6	5,6	14,8	-	-	-	7,0	4,0	11,2
XIII	1,2	5,2	16,0	-	-	-	4,0	5,3	11,4
XV	0,7	5,6	16,5	-	-	-	5,5	5,5	-
XVIII	1,9	5,4	-	7,6	7,6	7,2	-	-	-
XIX	5,6	2,7	-	9,3	7,0	7,0	-	-	-
XX	5,5	3,1	-	5,0	1,8	6,2	-	-	-
XXI	3,5	5,8	-	-	-	-	-	-	-
XXII	2,1	5,5	-	-	-	-	3,9	5,4	11,3
XXIII	4,2	6,0	-	-	-	-	4,7	4,7	-
XXIV	2,5	5,5	-	-	-	-	5,0	4,8	-
XXV	2,0	5,7	-	-	-	-	4,5	4,5	-
XXVI	3,1	5,5	-	-	-	-	5,1	5,1	-
XXVII	4,1	6,0	-	-	-	-	4,9	6,0	5,1

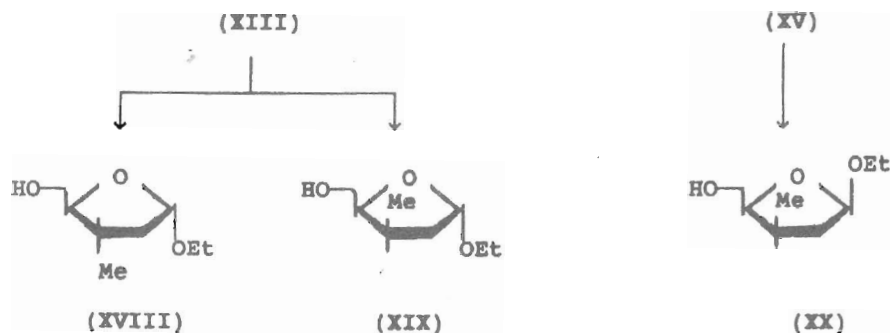
В результате эпексидирования аллильного спирта (VIII) с выходом 70% получили (2*R*,3*R*)-2,3-эпокси-5,5-диэтокси-2,3-диметилпентанол (X), оптическая чистота которого составила 90%.

Эпоксиды (IX, X) были использованы в качестве исходных соединений для получения 2,3-дидезокси-3-С-метилено-*D*-глицеро-пентоз. Ациклические ацетали (XI, XII) образуются в результате эпоксид-аллильной перегруппировки эпоксиспиртов (IX, X). Оптимальный выход (около 87%) достигается кипячением (IX) и (X) в бензоле в присутствии каталитических количеств тетраизопропоксититана в течение 1—3 ч. Последующей циклизацией в этаноле в присутствии следовых количеств HCl были получены α - и β -этилгликозиды 2,3-дидезокси-3-С-метилено-*D*-глицеро-пентофураноз (XIII—XVI) в соотношении 7 : 3, определенном методом ЯМР-спектроскопии. Очевидно, что в результате циклизации ацеталей (XI, XII) возможно образование как пиранозных, так и фуранозных форм гликозидов.

Поскольку мы планировали использование получающихся гликозидов в нуклеозидном синтезе, важно было отработать условия региоселективной циклизации диэтиацеталей (XI, XII) в соответствующие этилфуранозиды (XIII—XVI). Мы изучали влияние концентрации ациклических ацеталей, концентрации HCl, температуры и времени на соотношение фуранозных и пиранозных форм гликозидов в реакционной смеси, определяемое методом ^{13}C -ЯМР-спектроскопии. Эти исследования показали, что циклизацию следует проводить при 20°С с концентрацией ацетала 2—5% в 0,01% растворе HCl в абсолютном этаноле.

Спектры ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.) соединений (v-xxvii) (растворы в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$)

Соединение	Химические сдвиги						
	C1	C2	C3	C4	C5	C3'	C4'
Va	101,7	45,1	159,7	129,9	191,1	18,1	-
Vb	102,2	38,0	159,0	130,3	191,2	26,2	-
VI	102,2	42,3	153,9	134,1	191,3	18,3	11,0
VIIa	102,8	44,3	133,4	128,5	58,9	16,9	-
VIIb	102,6	37,5	134,3	128,5	58,7	21,6	-
VIII	103,2	40,1	131,7	127,2	63,1	19,0	16,4
IX	101,3	43,6	58,3	64,8	61,5	17,7	-
X	101,7	40,2	64,9	62,3	65,5	19,1	16,8
XI	103,3	37,4	146,1	75,6	66,2	113,4	-
XII	104,0	36,8	150,0	75,6	69,7	112,4	25,0
XIII	103,2	40,6	148,5	81,1	65,6	105,7	-
XIV	102,2	41,6	152,9	85,8	70,0	105,4	24,7
XV	103,5	40,7	147,9	82,8	67,0	106,2	-
XVI	102,3	40,7	152,2	86,3	69,8	105,7	24,2
XVIIa α	97,1	41,4	148,2	80,9	65,5	106,1	-
β	97,8	41,9	147,7	82,4	65,8	106,6	-
XVIIb α	93,8	41,1	145,9	69,5	69,1	108,5	-
β	96,1	40,1	145,3	69,4	67,2	109,2	-
XVIII	103,6	41,8	34,6	81,4	62,9	14,3	-
XIX	104,4	41,7	35,7	85,9	63,7	18,2	-
XX	104,8	42,1	35,6	84,6	64,2	17,2	-
XXI	103,2	50,1	78,7	85,0	61,5	26,0	-
XXII	103,4	48,2	77,9	88,1	63,3	22,0	-
XXIII	104,6	48,5	78,6	89,8	64,0	22,8	-
XXIV	104,5	48,1	78,5	86,0	65,0	23,0	-
XXV	103,3	44,2	80,9	86,8	63,3	65,5	-
XXVI	102,9	45,8	81,8	82,7	61,3	67,8	-
XXVII	104,6	44,2	82,3	88,5	63,1	65,8	-



Реакция в этих условиях проходит за 0,5 ч, с высоким выходом образуется смесь α - и β -этилфуранозидов (XIII—XVI) (содержание α - и β -этилпиранозидов в смеси составило менее 0,5%).

Аномеры (XIII, XV) и (XIV, XVI) разделяли колоночной хроматографией, в результате чего были получены α - и β -этил-2,3-дидезокси-3-С-метилено-*D*-глицеро-пентофуранозиды (XIII), (XV) с выходом 62 и 22%, а также α - и β -этил-2,3-дидезокси-3-С-метилено-4-метил-*D*-глицеро-пентофуранозиды (XIV, XVI) с выходом 63 и 24% соответственно.

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР соединений (VI—XVI) представлены в табл. 1—3.

Таким образом, из доступных метилпроизводных 2-бутенала с общим выходом около 17% в 6 стадий получены этилгликозиды 3-С-метилено-2,3-дидезокси-*D*-глицеро-пентоз.

Гидролизом ациклического ацетала (XI) в присутствии ионообменной смолы КУ-2 (H^+) получили 2,3-дидезокси-3-С-метилено-*D*-глицеро-пентозу в виде смеси фуранозы (XVIIa) и пиранозы (XVIIb) с выходом 84% (полный выход после 6 стадий составил 17%).

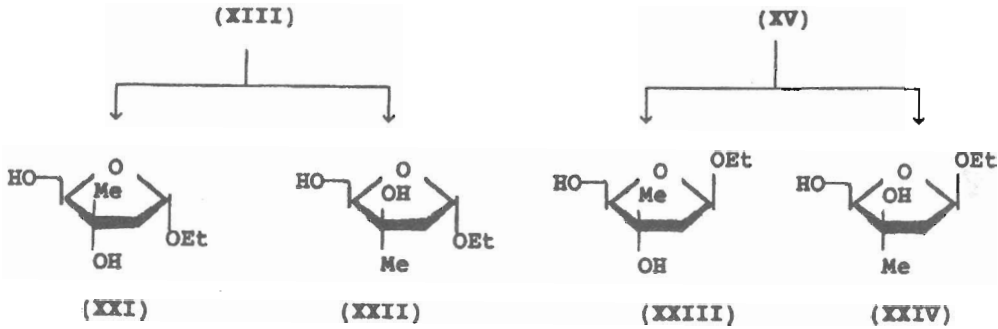
3-Метилено-*D*-глицеро-пентозы являются удобными исходными синтонами для получения разветвленных по С3-положению производных 2-дезоксид-*D*-пентозы, содержащих различные функциональные группы. Широкие возможности этих соединений в синтезе новых разветвленных дезоксисахаров обусловлены многообразием реакций по двойной связи.

Нами были изучены реакции гидрирования, гидратации и гидроксирования α - и β -2,3-дидезокси-3-С-метилено-*D*-глицеро-пентофуранозидов (XIII, XV).

Двойную связь индивидуальных α - и β -гликозидов (XIII, XV) восстанавливали водородом в присутствии палладия на угле в метаноле при 20° С (схема 2).

Из α -аномера (XIII) с выходом 80% получена смесь двух диастереомеров: этил-2,3-дидезокси-3-метил- α -*D*-эритро-пентофуранозид (XVIII) и этил-2,3-дидезокси-3-метил- α -*D*-трео-пентофуранозид (XIX) в соотношении 25 : 75. Восстановление β -аномера (XV) в этих же условиях с выходом 82% дало индивидуальное соединение — этил-2,3-дидезокси-3-метил- β -*D*-трео-пентофуранозид (XX). Соединения (XVIII—XX) выделяли колоночной хроматографией. Определение *эритро*- и *трео*-конфигураций диастереомеров проводили по методике, разработанной ранее для производных 2-дезоксирибозы, путем анализа КССВ в спектрах ^1H -ЯМР протонов при С1, С2 и С3 [11].

Для синтеза производных 2-дезоксид-*D*-рибозы, содержащих метильную и гидроксильную группу при С3-атоме, а также их *трео*-аналогов применили реакцию гидроксимеркурирования пентофуранозидов (XIII) и (XV) в присутствии ацетата ртути в воде при 20° С с последующим гидролизом ацилоксигруппы щелочью и восстановлением образующегося ртутьорганического соединения боргидридом натрия (схема 3).



В результате гидратации α -аномера (XIII) с выходом 70% была получена смесь диастереомеров: этил-2-дезоксигидроксиметил-3-метил- α -*D*-эритро-пентофуранозида (XXI) и этил-2-дезоксигидроксиметил-3-метил- α -*D*-трео-пентофуранозида (XXII) в соотношении 64 : 36, а та же реакция с β -аномером (XV) привела с выходом 77% к смеси этил-2-дезоксигидроксиметил-3-метил- β -*D*-эритро-пентофуранозида (XXIII) и этил-2-дезоксигидроксиметил-3-метил- β -*D*-трео-пентофуранозида (XXIV) в соотношении 40 : 60. Соединения (XXI—XXIV) были выделены из реакционных смесей колоночной хроматографией. *эритро*- или *трео*-Конфигурации соединений (XXI—XXIV) были установлены путем сопоставления их спектров ^{13}C -ЯМР со спектрами соединений (XXII, XXIII), полученных нами ранее из диэтилацетата 2-дезоксигидроксиметил-3-метил-*D*-эритро-пентозы [12]. Преобладание *эритро*-диастереомера (XXI) в смеси при гидроксимеркурировании фуранозида (XIII) свидетельствует о том, что атака нуклеофила на первой стадии преимущественно направлена со стороны, противоположной объемной этокси-группе.

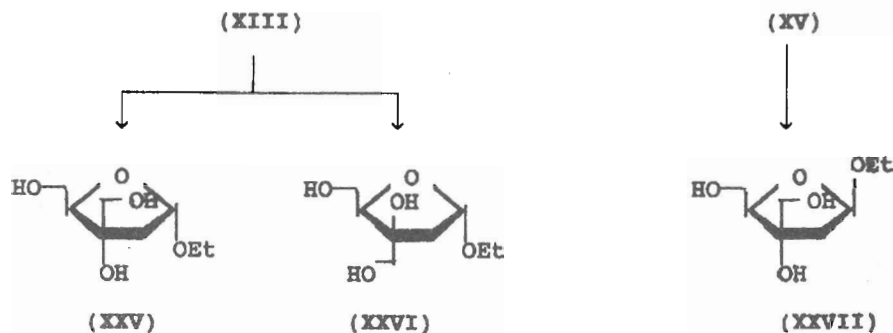
Гидроксигидратацией двойной связи α - и β -аномеров (XIII, XV) перманганатом калия в водно-щелочном растворе по Вагнеру при 0° С получали с выходом 85% смесь этил-2-дезоксигидроксиметил-3-метил- α -*D*-эритро-пентофуранозида (XXV) и этил-2-дезоксигидроксиметил-3-метил- α -*D*-трео-пентофуранозида (XXVI) в соотношении 25 : 75 и с выходом 86% индивидуальный этил-2-дезоксигидроксиметил-3-метил- β -*D*-эритро-пентофуранозид (XXVII) (схема 4).

Колоночной хроматографией были выделены индивидуальные соединения (XXV, XXVI). Их конфигурации были установлены из их спектров ^{13}C -ЯМР в сравнении со спектрами продуктов гидроксимеркурирования (XXI—XXIV) с использованием известных из литературы инкрементов замены —Н на —ОН [13].

Вычисленные значения химических сдвигов достаточно хорошо совпадают с экспериментальными данными спектров ^{13}C -ЯМР, что позволяет определить *эритро*- и *трео*-конфигурации продуктов гидроксигидратации (XXV—XXVII). Stereoхимические результаты гидроксигидратации α - и β -этил-2,3-дидезокси-3-метил-*D*-глицеро-пентофуранозидов (XIII, XV) находятся в соответствии с представлениями о механизме этой реакции.

Известно, что гидроксигидратация олефинов перманганатом калия по Вагнеру осуществляется как *цис*-присоединение [14]. Имеются сведения [15] о синтезе α - и β -аномеров производных 2-дезоксигидроксиметил-3-метил-*D*-эритро-пентозы модификацией природного сахара и указаны углы оптического вращения для каждого из аномеров. Эти данные позволили нам сопоставить знаки углов оптического вращения этих соединений с соответствующими знаками синтезированных нами этилгликозидов 2-дезоксигидроксиметил-3-метил-*D*-эритро-пентозы (XXI—XXIV).

Ранее на основе анализа знаков углов оптического вращения для большого ряда производных 2-дезоксигидроксиметил-3-метил-*D*-пентоз мы установили [11], что замена в гликозиде метильной группы на этильную, как и введение защитной группы в 3- или 5-положение, не меняет знака оптического вращения. Этот вывод дал возможность



по совпадению знака углов оптического вращения полученных нами соединений с литературными данными подтвердить принадлежность соединений (XXI, XXIV) и, по аналогии, соединений (XVIII—XX) — к *D*-ряду.

Таким образом, изучена стереохимия реакций гидрирования, гидроксимеркурирования и гидроксирования 2,3-дидезокси-3-С-метилено-*D*-глицеро-пентоз.

Экспериментальная часть

Для синтеза использовали 3-метил-2-бутеналь, 2,3-диметил-2-бутеналь, этилортоформиат, триметилхлорсилан, бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия, тетраизопропоксититан, диизопропил-*D*-(—)-тарtrate, гидроперекись *трет*-бутила фирмы Aldrich.

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР регистрировали на приборах Bruker СХР-200 и АМ-360 на частотах 360, 200 (^1H -ЯМР) и 90, 50 МГц (^{13}C -ЯМР); в качестве растворителей использовали $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ и CDCl_3 . Углы оптического вращения измеряли на спектрополяриметре Perkin — Elmer 141 при 20°C и длине волны 589 нм. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Silufol UV₂₅₄ (Kavalier, Чехо-Словакия) в системе хлороформ — метанол (10 : 1), пятна детектировали прокаливанием при 300—400° С. Препаративную колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле Merck 60.

Данные элементного анализа синтезированных соединений (С, Н, а для (III), (IV) также и Si) удовлетворительно совпали с вычисленными.

1-Триметилсилилокси-2,3-диметил-1,3-бутадиен (III). К суспензии 180 г (1,2 моль) безводного иодистого натрия в 300 мл ацетонитрила при перемешивании последовательно добавляли 112 г (1,11 моль) триэтиламина, 84 г (1,0 моль) 3-метил-2-бутенала (I) и 400 мл пентана при комнатной температуре. Затем при 38—40° С добавляли по каплям 109 г (1,0 моль) триметилхлорсилана, после чего реакционную массу перемешивали при 40—45° С в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали пентаном (400 мл). Пентан удаляли при атмосферном давлении, остаток перегоняли в вакууме. Получали 112 г (72%) соединения (III). Т. кип. 56—60° С/4,5 кПа; n_D^{20} 1,4496.

1-Триметилсилилокси-2,3-диметил-1,3-бутадиен (IV) получали по аналогичной методике из 2,3-диметил-2-бутенала (II). Выход 80%. Т. кип. 66—70° С/4,5 кПа; n_D^{20} 1,4545.

5,5-Дидезокси-3-метил-2-пентеналь (V). К смеси 104 г этилортоформиата и 700 мл 15% раствора ZnCl_2 в этилацетате при 18—20° С и перемешивании добавляли по каплям 109 г *1*-триметилсилилокси-3-метил-1,3-бутадиена (III). Реакционную смесь выдерживали при этой температуре 2 ч, затем добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (600 мл). Осадок отфильтровывали и промывали эфиром (600 мл). Водную фазу отделяли, органическую фазу промывали насы-

ценным раствором NaHCO_3 (200 мл), сушили поташом, растворитель удаляли в вакууме, остаток перегоняли. Получали 78,0 г (60%) соединения (V). Т. кип. 68—70° С/0,4 кПа; n_D^{20} 1,4590.

5,5-Диэтокси-2,3-диметил-2-пентеналь (VI) получали по аналогичной методике из 1-триметилсилилокси-2,3-диметил-1,3-бутадиена (IV). Выход 40%. Т. кип. 95—100° С/13 Па; n_D^{20} 1,4598.

5,5-Диэтокси-3-метил-2-пентен-1-ол (VII). К 200 мл 30% бис(2-метоксиэтокси)-алюмогидрида натрия (Red-Al) при перемешивании и 0° С добавляли по каплям раствор 50,0 г (268 ммоль) 5,5-диэтокси-3-метил-2-пентенала (V) в 50 мл эфира. Реакционную смесь перемешивали при 0—5° С в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям при этой температуре 150 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Реакционную массу перемешивали 30 мин при 10—15° С, отфильтровывали осадок и промывали его 300 мл эфира. Органический слой отделяли, сушили безводным поташом, растворитель удаляли в вакууме, остаток перегоняли. Получали 41,0 г (81%) соединения (VII). Т. кип. 93—96° С/70 Па; n_D^{20} 1,4550.

5,5-Диэтокси-2,3-диметил-2-пентен-1-ол (VIII) получали по аналогичной методике из 5,5-диэтокси-2,3-диметил-2-пентенала (VI). Выход 87%. Т. кип. 105—107° С/14 Па; n_D^{20} 1,4530.

(2R,3R)-2,3-Эпокси-5,5-диэтокси-3-метилпентан-1-ол (IX). Суспензию 5,0 г измельченных и обезвоженных молекулярных сит 4 Å в 300 мл абсолютного хлористого метилена в атмосфере инертного газа охлаждали до —20° С, добавляли 2,84 г (10,0 ммоль) тетраизопропоксититана, 3,51 г (15,0 ммоль) диизопротил-D-(—)-тартрата и 45,5 мл 4,4 М раствора гидроперокси трет-бутила в хлористом метиле и выдерживали реакционную смесь при —20° С в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям раствор 18,8 г (100 ммоль) ацетала (VII) в 20 мл хлористого метилена и выдерживали смесь 8 ч, перемешивая при —20° С. Затем добавляли при той же температуре 8 мл 10% водного NaOH, насыщенного NaCl. Температуру реакционной смеси доводили до 10° С и добавляли 8 г безводного MgSO_4 и 1 г целита. После 15-минутного перемешивания реакционной смеси давали отстояться в течение 1 ч, затем фильтровали через слой целита, промывая эфиром (3×50 мл). Фильтрат сушили сульфатом магния, растворитель удаляли в вакууме. Из остатка колоночной хроматографией с градиентным элюированием в системе гексан — эфир выделяли 13,7 г (67%) соединения (IX). R_f 0,36; n_D^{20} 1,4465; $[\alpha]_D +19^\circ$ (с 3,5; метанол).

(2R,3R)-2,3-Эпокси-5,5-диэтокси-2,3-диметилпентан-1-ол (X) получали по аналогичной методике из 5,5-диэтокси-2,3-диметил-2-пентен-1-ола (VIII). Выход 70%. R_f 0,29; n_D^{20} 1,4436; $[\alpha]_D +9,5^\circ$ (с 4,0; метанол).

2,3-Дидезокси-3-С-метилено-D-глицеро-пентозы диэтилацеталь (XI). К раствору 2,04 г (10,0 ммоль) (2R,3R)-2,3-эпокси-5,5-диэтокси-3-метилпентан-1-ола (IX) в бензоле (80 мл) при 18—20° С добавляли 1,42 г (5,0 ммоль) тетраизопропоксититана. Смесь кипятили 3 ч, затем охлаждали до 20° С и добавляли 30 мл эфира и 2 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Реакционную массу перемешивали 30 мин, образовавшуюся суспензию отфильтровывали через слой целита, промывая эфиром (3×10 мл), растворитель упаривали. После очистки на колонке с силикагелем (система хлороформ — метанол, 20 : 1) получали 1,78 г (87%) соединения (XI), масло, R_f 0,27; $[\alpha]_D +12,0^\circ$ (с 2,2; метанол).

2,3-Дидезокси-3-С-метилено-4-метил-D-глицеро-пентозы диэтилацеталь (XII) получали по аналогичной методике из (2R,3R)-2,3-эпокси-5,5-диэтокси-3,4-диметилпентан-1-ола (X). Выход 87%, масло, R_f 0,40; $[\alpha]_D +6,2^\circ$ (с 1,0; метанол).

Этил-2,3-дидезокси-3-С-метилено-α-D-глицеро-пентофуранозид (XIII) и *этил-2,3-дидезокси-3-С-метилено-β-D-глицеро-пентофуранозид (XV)*. К раствору 1,75 г (8,58 ммоль) ацетала (XI) в абсолютном этаноле (230 мл) добавляли 10% раствор NHCl в этаноле (0,22 мл) при 18—20° С. Смесь перемешивали 30 мин, затем добавляли 0,10 г K_2CO_3 и перемешивали еще 1 ч. Осадок отфиль-

тровывали, промывали сухим эфиром (3×10 мл), растворитель упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле (хлороформ), получали 0,84 г (62%) соединения (XIII) (масло; R_f 0,42; $[\alpha]_D +28,0^\circ$ (с 2,0; метанол)) и 0,30 г (22%) соединения (XV) (масло; R_f 0,49; $[\alpha]_D -89,0^\circ$ (с 1,9; метанол)).

Этил-2,3-дидезокси-3-С-метилено-4-метил- α -D-глицеро-пентофуранозид (XIV) и этил-2,3-дидезокси-3-С-метилено-4-метил- β -D-глицеро-пентофуранозид (XVI) получали по аналогичной методике из ацетата (XII). Выход соединения (XIV) 63%; масло; R_f 0,60; $[\alpha]_D +146,0^\circ$ (с 4,0; метанол). Выход соединения (XVI) 24%; масло; R_f 0,69; $[\alpha]_D -98,6^\circ$ (с 2,0; метанол).

2,3-Дидезокси-3-С-метилено-D-глицеро-пентоза (XVIIa, XVIIb). К раствору 2,04 г (10 ммоль) ацетата (XI) в воде (40 мл) добавляли ионообменную смолу КУ-2 (0,4 г) в H^+ -форме и перемешивали 3 ч при 20° С. Затем смолу отфильтровывали, промывали водой (2×5 мл), к фильтрату добавляли 0,6 г $BaCO_3$. После 30-минутного перемешивания осадок отфильтровывали, воду упаривали. Получали 1,1 г (84%) соединения (XVII); масло; R_f 0,17; $[\alpha]_D +4,0^\circ$ (с 2,0; вода).

Этил-2,3-дидезокси-3-метил- α -D-эритро-пентофуранозид (XVIII) и этил-2,3-дидезокси-3-метил- α -D-трео-пентофуранозид (XIX) К раствору 1,9 г (12,0 ммоль) этил-2,3-дидезокси-3-С-метилено- α -D-глицеро-пентофуранозида (XIII) в 20 мл смеси этилацетат — гексан (1 : 4) добавляли 0,2 г палладия на угле, продували аргоном, затем водородом при перемешивании и 20° С до поглощения теоретического количества водорода (0,27 л). Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформ). Получали 0,34 г (61%) соединения (XVIII) (R_f 0,39; $[\alpha]_D +49,0^\circ$ (с 1,2; хлороформ)) и 0,98 г (61%) соединения (XIX) (R_f 0,43; $[\alpha]_D +53,0^\circ$ (с 1,4; хлороформ)).

Этил-2,3-дидезокси-3-метил- β -D-трео-пентофуранозид (XX) получали по аналогичной методике из этил-2,3-дидезокси-3-С-метилено- β -D-глицеро-пентофуранозида (XV) с выходом 82%. R_f 0,46. $[\alpha]_D -41,0^\circ$ (с 1,5; метанол).

Этил-2-дезоксидеокси-3-метил- α -D-эритро-пентофуранозид (XXI) и этил-2-дезоксидеокси-3-метил- α -D-трео-пентофуранозид (XXII) К раствору 2,87 г (10 ммоль) ацетата ртути в 20 мл воды добавляли 1,58 г (10 ммоль) фуранозида (XIII). Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 20° С, контролируя ход реакции ТСХ. Затем к реакционной массе добавляли 10 мл 30% раствора NaOH и 10 мл 5 М раствора боргидрида натрия и перемешивали 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали 20 мл воды. Фильтрат упаривали досуха, остаток экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Из экстракта хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ) выделяли 0,82 г (47%) соединения (XXI) (R_f 0,22; $[\alpha]_D +109,0^\circ$ (с 1,1; метанол)) и 0,48 г (27%) соединения (XXII) (R_f 0,18; $[\alpha]_D +121,0^\circ$ (с 1,3; метанол)).

Этил-2-дезоксидеокси-3-метил- β -D-эритро-пентофуранозид (XXIII) и этил-2-дезоксидеокси-3-метил- β -D-эритро-пентофуранозид (XXIV) получали по аналогичной методике из фуранозида (XV). Выход соединения (XXIII) 28% (R_f 0,23; $[\alpha]_D -95,0^\circ$ (с 1,9; метанол)), соединения (XXIV) 45% (R_f 0,27; $[\alpha]_D -86,0^\circ$ (с 1,4; метанол)).

Этил-2-дезоксидеокси-3-гидроксиметил- α -D-эритро-пентофуранозид (XXV) и этил-2-дезоксидеокси-3-гидроксиметил- α -D-трео-пентофуранозид (XXVI) К смеси 1,58 г (10 ммоль) фуранозида (XIII), 250 мл воды и 64 мл трет-бутилового спирта при 0° С и перемешивании добавляли смесь 1 г NaOH, 2 г перманганата калия, 250 мл воды и 250 мл толченого льда таким образом, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 0° С. Реакционную массу перемешивали 1 ч, затем добавляли раствор 13 г метабисульфита натрия в 30 мл воды, фильтровали, воду упаривали в вакууме почти досуха, остаток экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным поташом, из остатка хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ) получали 0,36 г (19%) соединения (XXV) (R_f 0,11, $[\alpha]_D +75,0^\circ$ (с 1,0; метанол)) и 1,19 г (62%) соединения (XXVI), R_f 0,14, $[\alpha]_D +82,0^\circ$ (с 0,9; метанол).

Этил-2-дезоксид-3-гидроксиметил-β-D-эритро-пентофуранозид (XXVII) получали по аналогичной методике из фуранозидов (XV) с выходом 86%, R_f 0,14, $[\alpha]_D^{20}$ -81,0° (с 3,3; метанол).

Авторы благодарят Российский фонд фундаментальных исследований за финансовую поддержку данной работы (грант № 93-03-5735).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kochetkov N. K., Sviridov A. F., Ermolenko M. S. // *Tetrahedron Lett.* 1981. V. 22. P. 4315—4318.
2. Krayevsky A. A., Watanabe K. A. *Modified Nucleosides as Anti-AIDS Drugs: Current Status and Perspectives.* M.: Bioinform, 1993. 212 p.
3. Fedorov I. I., Kazmina E. M., Novicov N. A., Gurskaya G. V., Bochkarev A. V., Jaska M. V., Victorova L. S., Kukhanova M. K., Balsarini J., DeClercq E., Krayevsky A. A. // *J. Med. Chem.* 1992. V. 35. P. 4567—4575.
4. Sharma M., Bobek M. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. P. 5839—5842.
5. Raifeld Y. E. // *Ninth International Conference on Organic Synthesis. Montreal, 1992. Abstract Book.* P. 151.
6. Raifeld Y. E., Vid G. Y., Mikerin I. E., Arshava B. M., Nikitenko A. A. // *Carbohydr. Res.* 1992. V. 224. P. 103—109.
7. Макин С. М., Кругликова Р. И., Попова Т. И., Чернышов А. И. // *Журн. орган. химии.* 1982. Т. 18. С. 960—964.
8. Gao Y., Hanson R. M., Klunder J. M., Ko S. Y., Masamune H., Sharpless K. B. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1987. P. 5765—5780.
9. Sharpless K. B., Woodard S. S., Finn M. G. // *Pure and Appl. Chem.* 1983. V. 55. P. 1823—1836.
10. Dale J. A., Dull D. L., Mosher H. S. // *J. Org. Chem.* 1969. V. 34. P. 2543—2549.
11. Аршава Б. М. Синтез и стереохимическое исследование методом спектроскопии ЯМР 2-дезоксипентоз и 2,6-дидезоксигексоз: Дис. ... канд. хим. наук. М.: МИТХТ, 1985. 156 с.
12. Вид Г. Я. Полный энантиоселективный синтез 3-разветвленных 2-дезоксид-D-пентоз: Дис. ... канд. хим. наук. М.: МИТХТ, 1991. 118 с.
13. Ионин Б. И., Ершов Б. А., Кольцов А. И. ЯМР-спектроскопия в органической химии. Л.: Химия, 1983. С. 221—222.
14. Робертс Дж., Кассеро М. Основы органической химии. М.: Мир, 1978. С. 221—222.
15. Kawana M., Koresawa T., Kuzukara H. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1990. V. 56. № 4. P. 1095—1100.

Поступила в редакцию
16. III. 1994

I. G. Taran, I. E. Mikerin, B. M. Arshava, G. Ya. Vid,
A. A. Nikitenko, L. L. Zilberg, Yu. E. Raifeld, V. I. Shvets *

A GENERAL METHOD FOR THE TOTAL STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF 2,3-DIDEOXY-3-C-METHYLENE-D-GLYCERO-PENTOSE

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

Key words: asymmetric epoxidation, chiral epoxy alcohols, epoxide-allylic rearrangement, acyclic acetals of carbohydrates, 3-methylene-D-glycero-pentoses.

A general method for the total stereoselective synthesis of 2,3-dideoxy-3-C-methylene-D-glycero-pentoses with an overall yield of about 17% and their further modification are described. The key reaction of the synthesis is a catalytic rearrangement of chiral epoxy alcohols, obtained in four steps from the readily available methyl derivatives of 2-butenal.

* Address: Vernadsky Ave., 86, Moscow, 117571, Russia.