УДК 547.917 + 547.721/.729

ТРАНСФОРМАЦИЯ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ОКСАЦИКЛИЗАЦИЯ C^4-МЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА В 2,5-ДИГИДРОФУРАНЫ

© 2019 г. А. Н. Давыдова, Б. Т. Шарипов*, Ф. А. Валеев

ФГБУН «Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН», 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 69
**e-mail: sharipovbt@anrb.ru*

Поступила в редакцию 09 апреля 2019 г.
После доработки 14 августа 2019 г.
Принята к публикации 15 августа 2019 г.

Изучено кислотно-катализируемое превращение C^4-метилпроизводных левоглюкозенона с этантиолом и пропандитиолом, протекающее нетривиально и сопровождающееся внутримолекулярной оксациклизацией в производные 2,5-дигидрофуранов, содержащих в боковой цепи при C^5 тиоацетальную группу. Превращение является коротким путем синтеза хиральных 2,5,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов из левоглюкозенона.

Ключевые слова: 2,5-дигидрофураны, меркаптаны, тиоацетали, оксациклизация, левоглюкозенон.

DOI: 10.1134/S051474921911003X

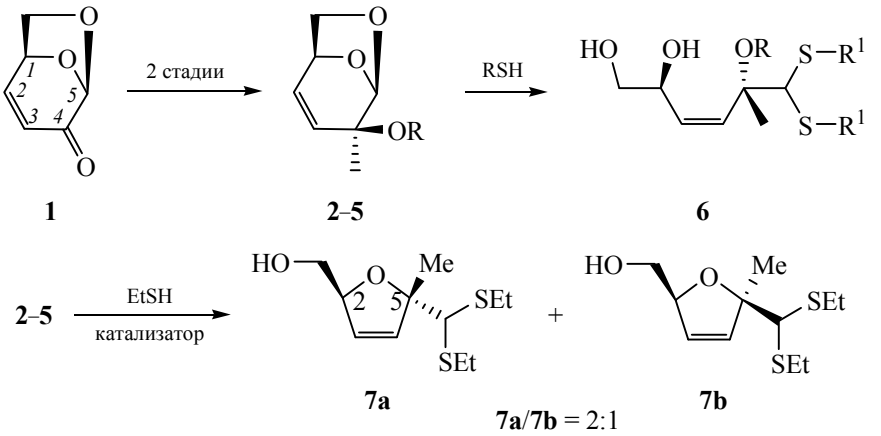
Широкое использование углеводов в синтезе природных соединений обусловлено рядом преимуществ перед другими хиральными синтетическими предшественниками [1]. Часто на этапе подготовки синтетических блоков – хиральных матриц – использование циклических форм углеводов является наиболее обоснованным вариантом эффективного стереохимического контроля. После проведения необходимых преобразований структуры нередко возникает проблема дециклизации, которая достаточно успешно решается использованием меркаптанов, с одновременной защитой карбонильной группы. Тиоацетали являются удобными предшественниками альдегидо-сахаров, позволяющими осуществлять необходимые трансформации гидроксильных групп [2, 3], они могут быть использованы для синтеза карбоциклических соединений [4, 5] и удлинения углеродной цепи [6, 7] через стадии депротонирования-алкилирования.

С целью расширения синтетического потенциала ранее полученных производных левоглюкозенона **2–5** [8] нами изучена возможность получения ациклических тиоацеталей сходного с соединением **6** строения.

При изучении раскрытия 1,6-ангидромостика в соединении **3** с помощью этилмеркаптана в присутствии $BF_3{\cdot}Et_2O$ вместо ожидаемого ациклического тиоацеталя **6** произошло формирование тиоацеталей **7a**, **b**, содержащих 2,5-дигидрофурановое кольцо (схема 1). Аналогичное образование циклических тиоацеталей наблюдается при раскрытии пропандитиолом *O*-метил-3-дезоксирибопиранозида, имеющего при C^2 этильную группу [9].

Низкий выход продуктов **7a**, **b** связан с тем, что превращение сопровождается довольно сильным осмолением; обнаружить продукты, подобные соединению **6**, в полученной смеси нам не удалось. С целью увеличения выхода продуктов **7a**, **b** мы изучили дециклизацию метилпроизводных **2–5** в разных условиях. Применение в реакции с этантиолом таких катализаторов, как $TiCl_4$, *p*-TsOH, H_3PO_4, 70% $HClO_4$ и 36% HCl с эфиром **3** приводило к низкой конверсии или полному осмолению реакционной смеси. Наилучшие результаты удалось получить при использовании эквимолярных количеств $HClO_4$–SiO_2 и TMSOTf (табл. 1). При изучении влияния количества EtSH на выходы продуктов **7a**, **b** в присутствии $HClO_4$–SiO_2 обна-

Схема 1.



2, R = H; **3**, R = Piv; **4**, R = Ac; **5**, R =CH_2SMe.

ружено, что при увеличении количества тиола требуется меньше времени для полной конверсии и оптимальным является применение 10-кратного избытка. Увеличение времени реакции негативно сказывается на выходе продуктов **7a**, **b**, поэтому в последующем обработку реакции проводили после полного расходования исходных соединений.

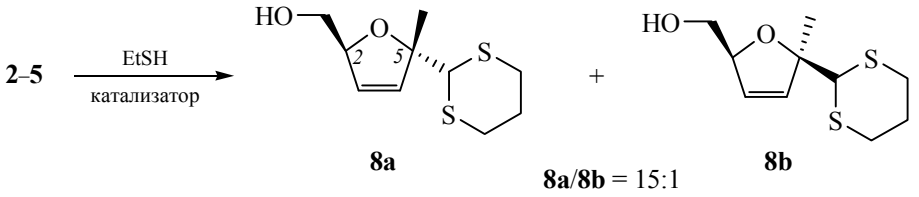
При взаимодействии EtSH со спиртом **2**, ацетатом **4** и метилтиометилом **5** в присутствии $HClO_4$–SiO_2 и TMSOTf во всех случаях происходило формирование 2,5-дигидрофуранов **7a**, **b**, и лучшие выходы получены для соединений **4** и **5**.

Изучено полное раскрытие цикла в соединениях **2–5** в присутствии $CH_2(CH_2SH)_2$ (табл. 2). В этих превращениях лучших результатов удалось получить при использовании TMSOTf для неблокированного спирта **2** [10], в отличие от реакции с этилмеркаптаном. Кроме этого, нами изучено влияние концентрации исходного спирта **2** на выход дитианов **8a**, **b**. При слабом или слишком

Таблица 1. Взаимодействие производных левоглюкозенона **2–5** с этантиолом.

№	Исходное соединение	EtSH, экв.	Катализатор	Избыток экв.	Время, ч	Выход **7a**, **b**, %
1	**3**	10	$BF_3 \cdot Et_2O$	1.5	20	34
2	**3**	15	$BF_3 \cdot Et_2O$	3.0	6	37
3	**3**	15	$ZnCl_2$	1.5	3	26
4	**3**	5	$HClO_4$–SiO_2	1.0	24	25
5	**3**	10	$HClO_4$–SiO_2	1.0	2	47
6	**3**	15	$HClO_4$–SiO_2	1.0	6	40
7	**3**	15	$HClO_4$–SiO_2	1.0	24	39
8	**3**	10	TMSOTf	1.0	1	41
9	**2**	10	$HClO_4$–SiO_2	1.0	24	29
10	**2**	10	TMSOTf	1.0	1	40
11	**4**	10	$HClO_4$–SiO_2	1.0	5	54
12	**4**	10	TMSOTf	1.0	1	47
13	**5**	10	$HClO_4$–SiO_2	1.0	2	39
14	**5**	10	TMSOTf	1.0	1	50

Схема 2.



сильном разбавлении выход дитианов **8a**, **b** снижался, наилучший результат для TMSOTf составил 49% при концентрации субстрата 0.1 M; выход без использования растворителя – 39%. Применение более мягкого TBSOTf позволило получить дитианы **8a**, **b** с выходом 54%.

Взаимодействие соединений **2–5** с $CH_2(CH_2SH)_2$ (схема 2) характеризуется более высокой диастереоселективностью, в отличие от реакции с EtSH. Так диастереомерное соотношение дитианов **8a**, **b** составляет 15:1, а диэтилтиоацеталей **7a**, **b** – 2:1.

При определении стереохимического строения C^2 и C^5 в полученных 2,5-дигидрофуранах **7a**, **b** и **8a**, **b** мы опирались на ранее опубликованные данные [9], где при сходном формировании тетрагидрофуранового кольца установлено, что эпимеризация происходит при C^2 углевода, в нашем случае этому положению соответствует C^5.

Для протонированных углеродных атомов в мажорном соединении **8a** отнесение сигналов осуществили на основании анализа спектров COSY и HSQC.На наличие 2,5-дигидрофуранового кольца указывают кросс-пики H^2 с метильной и тиоацетальной ($\underline{C}HS_2$) группами при C^5 в спектрах HMBC. В соединении **8a** NOE взаимодействие протонов метильной группы с протонами гидроксиметильной группы указывает на 2*S*- и 5*S*-конфигурацию, то есть на *син*-расположение метильной и гидроксиметильной группы при дигидрофурановом кольце.

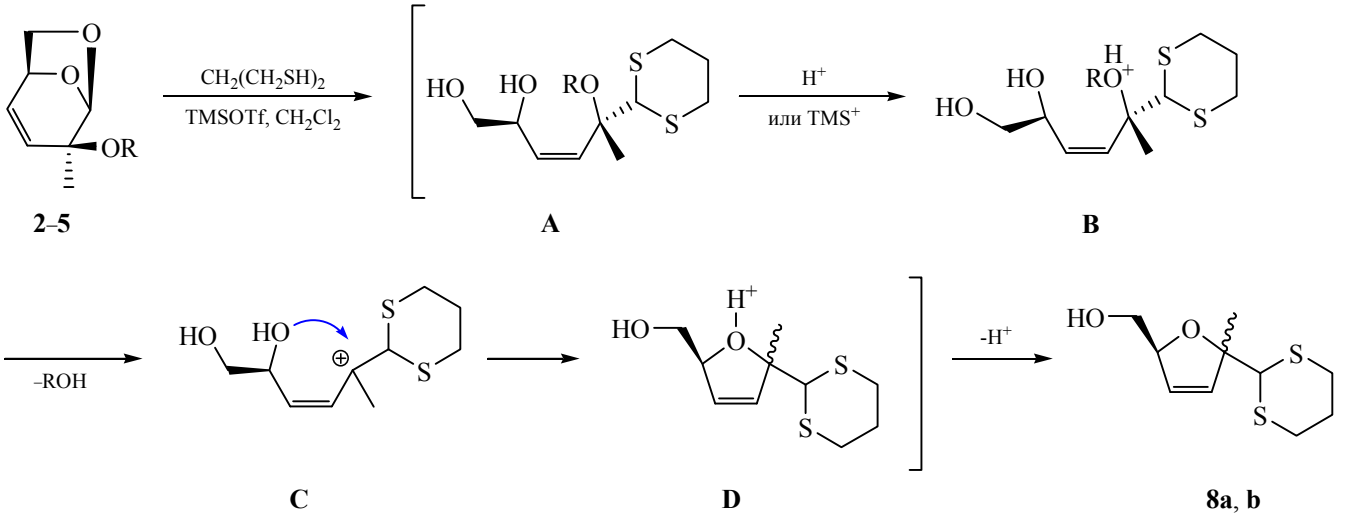
По всей вероятности, при формировании дигидрофурана **8a**, **b** на первых стадиях происходит образование линейного интермедиата **A**, который далее через стадии протонирования третичной аллильной гидроксифункции и элиминирования переходит в катион **C** (схема 3). Формирование плоского катиона **C** хорошо объясняет образование по положению C^5 диастереомеров вследствие последующей нестереоспецифичной внутримолекулярной оксациклизации в интермедиат **D**.

Изучены возможности удлинения углеродной цепи и генерирования карбонильной функции в 2,5-дигидрофуране **8a**, **b**. Вначале нами проведено исследование удлинения углеродной цепи. Такие превращения могут быть реализованы [11, 12], несмотря на протекание побочных процессов

Таблица 2. Взаимодействие производных левоглюкозенона **2–5** с пропандитиолом.

№	Исходное соединение	$CH_2(CH_2SH)_2$, экв.	Катализатор	Избыток экв.	Время, ч	Выход **8a**, **b**, %
1	**2**	2	$BF_3 \cdot Et_2O$	1.0	1.5	29
2	**2**	3	$HClO_4$–SiO_2	1.0	2	31
3	**2**	2	TMSOTf	1.0	1	41
4	**2**	3	TMSOTf	1.0	1	49
5	**2**	3	TBSOTf	1.0	8	54
6	**3**	3	$HClO_4$–SiO_2	1.0	3	34
7	**3**	3	TMSOTf	1.0	1	40
8	**4**	3	$HClO_4$–SiO_2	1.0	4	34
9	**4**	3	TMSOTf	1.0	2	34
10	**5**	3	TMSOTf	1.0	2	38

Схема 3.

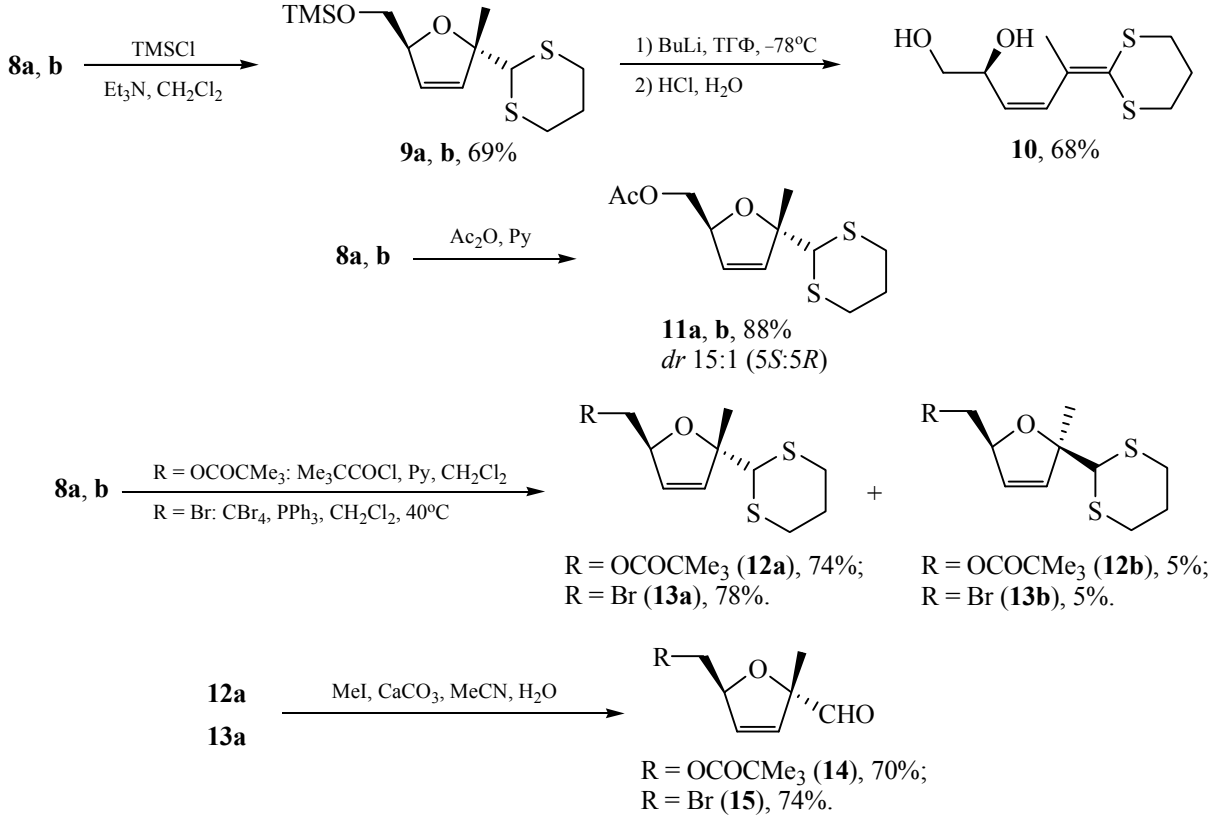


образования алкенов при наличии гидроксильной функции в α-положении к тиоацетальному центру [13, 14].

Для изучения алкилирования тиоацетальной группы в дитианах **8a**, **b** проводили защиту первичной гидроксильной группы до ТМС-эфиров **9a**, **b**. Однако при обработке *н*-BuLi в ТГФ дитианов **9a**, **b** обнаружено, что уже на этой стадии происходит раскрытие пятичленного кольца с формированием диена **10** (схема 4).

При попытке генерирования карбонильной функции в 2,5-дигидрофуранах **8a**, **b** реакция протекала с образованием сложной смеси соединений. Поэтому было решено провести трансфор-

Схема 4.



мации по первичной гидроксильной группе в дитианах **8a**, **b**. Так, в одном случае гидроксигруппу защитили в виде ацетатов **11a**, **b** и пивалатов **12a**, **b**, в другом – перевели в бромиды **13a**, **b**. При хроматографировании на SiO_2 обнаружено, что диастереомерные пивалаты **12a**, **b** и бромиды **13a**, **b** являются легкоразделимыми между собой, в отличие от ацетатов **11a**, **b**. Последующее генерирование карбонильной функции изучено на диастереомерно чистых соединениях **12a** и **13a**. Наиболее мягко осуществить снятие 1,3-дитиановой защиты с получением альдегидов **14** и **15** удалось действием MeI в присутствии $CaCO_3$ [15].

Таким образом, установлено, что при обработке этилмеркаптаном и пропандитиолом метилированного по C^4 левоглюкозенона и его производных происходит трансформация углеводной части в 2,5-дигидрофурановое кольцо. Показано, что использование этих превращений позволяет коротким путем получить функционализированные 2,5-дигидрофураны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 с рабочими частотами 300 (^{1}H) и 75.47 (^{13}C) МГц соответственно и Bruker Avance-III 500 MHz с рабочими частотами 500.13 (^{1}H) и 125.47 (^{13}C) МГц в $CDCl_3$ (использование других растворителей указано в каждом конкретном случае). ИК спектры сняты на приборах Shimadzu IR Prestige-21 или Bruker Tensor 27 (в пленке или в вазелиновом масле). Масс-спектры зарегистрированы на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) с одним квадруполем в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и –3.5 кВ соответственно, ионизация электрораспылением, элюент MeCN–H_2O. Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer-341. Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (Россия, г. Краснодар). Колоночную хроматографию проводили с использованием Macherey–Nagel silica gel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм). Температуры плавления измеряли на приборе Boetius PHMK 05. Использовались реагенты компании Sigma-Aldrich, с чистотой не менее 97%. $HClO_4$–SiO_2 (0.5 ммоль/г) получен в соответствии с методикой [16, 17]. Соединения **2–5** получены в соответствии с [8].

Общая методика взаимодействия соединений 2–5 с EtSH. К охлажденному до 0°C раствору (1.0 ммоль) соединений **2–5** в 10 мл CH_2Cl_2 по каплям добавляли 9.2 мл (10 ммоль) EtSH и 0.18 мл (1.0 ммоль) TMSOTf или 2.0 г (1.0 ммоль) $HClO_4$–SiO_2. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до исчезновения исходного соединения, контроль по ТСХ. Затем разбавляли 10 мл MeOH и оставляли на ночь при комнатной температуре. Далее обрабатывали 8.5 мл (2 ммоль) Et_3N. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2. Выходы и время реакции указаны в табл. 1.

Общая методика взаимодействия соединений 2–5 с $CH_2(CH_2SH)_2$. К охлажденному до 0°C раствору (1.0 ммоль) соединений **2–5** в 10 мл CH_2Cl_2 по каплям добавляли 9.2 мл (3 ммоль) 1,3-пропандитиола и 0.18 мл (1.0 ммоль) TMSOTf или 2.0 г (1.0 ммоль) $HClO_4$–SiO_2. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до исчезновения исходного соединения, контроль по ТСХ. Затем разбавляли 10 мл MeOH и оставляли на ночь при комнатной температуре. Далее обрабатывали 8.5 мл (2 ммоль) Et_3N. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2. Выходы и время реакции указаны в табл. 2.

{(2*S*,5*S*)-5-[бис(Этилтио)метил]-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил}метанол (7a) и {(2*S*,5*R*)-5-[бис(этилтио)метил]-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил}метанол (7b). Соотношение изомеров 5*S*:5*R* от 3:1 до 2:1 (по спектрам ЯМР ^{1}H). Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –92.5° (*c* 1.0, $CHCl_3$, табл. 1, опыт 11), R_f 0.3 (гексан–EtOAc, 3:1). ИК пектр, ν, см$^{-1}$: 3417, 2927, 1448, 1374, 1264, 1049, 744. Найдено, %: C 53.32; H 8.17; S 25.61. Масс-спектр *m/z*: 249.0 $[M + H]^+$. $C_{11}H_{20}O_2S_2$. Вычислено, %: C 53.19; H 8.12; S 25.82. *M* 248.0905.

Соединение 5*S*-**7a**. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.:1.23 с (3H, CH_3),1.24 с (3H, CH_3),1.52 с (3H, CH_3), 2.60–2.72 м (4H, SCH_2), 3.55 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.6, 4.7 Гц), 3.73 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.6, 3.3 Гц), 3.78 с (1H, CHS_2), 4.93–4.99 м (1H, H^2), 5.81 д (1H, H^4, *J* 6.0 Гц), 6.00 д.д (1H, H^3, *J* 6.0, 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 14.48 (CH_3), 14.30 (CH_3), 25.23 (CH_3), 26.99 (SCH_2), 27.15 (SCH_2), 61.32

(CHS_2), 65.00 (CH_2O), 87.34 (C^2), 94.23 (C^5), 131.02 (C^4), 134.22 (C^3).

Соединение 5*R*-**7b** (из смеси с **7a**). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.23 с (3H, CH_3), 1.25 с (3H, CH_3), 1.49 с (3H, CH_3), 2.65–2.72 м (4H, SCH_2), 3.75–4.10 м (3H, CH_2O, CHS_2), 4.94–4.99 м (1H, H^2), 5.81 д (1H, H^4, *J* 6.0 Гц), 5.96 д.д (1H, H^3, *J* 6.0, 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 14.41 (CH_3), 14.69 (CH_3), 21.99 (CH_3), 22.70 (SCH_2), 25.23 (SCH_2), 64.74 (CH_2O), 76.69 (CHS_2), 87.97 (C^2), 94.07 (C^5), 125.83 (C^4), 135.43 (C^3).

[(2*S*,5*S*)-5-(1,3-Дитиан-2-ил)-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метанол (8a) и [(2*S*,5*R*)-5-(1,3-дитиан-2-ил)-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]-метанол (8b). Соотношение изомеров 5*S*:5*R* 15:1 (по спектрам ЯМР ^{1}H). Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –102.8° (*c* 1.0, $CHCl_3$, табл. 2, опыт 4), R_f 0.32 (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2973, 1734, 1445, 1173, 1042, 935, 789. Найдено, %: C 51.69; H 6.99; S 27.51. Масс-спектр *m/z*: 232.0 $[M]^+$. $C_{10}H_{16}O_2S_2$. Вычислено, %: C 51.69; H 6.94; S 27.60. *M* 232.0592.

Соединение 5*S*-**8a**. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.51 с (3H, CH_3), 1.76–1.88 м (1H, $H^{5'}$), 2.03–2.09 м (1H, $H^{5'}$), 2.84–2.88 м (4H, $H^{4'}$, $H^{6'}$), 3.54 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.8, 4.8 Гц), 3.70 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.8, 3.4 Гц), 4.28 с (1H, $H^{2'}$), 4.99–5.03 м (1H, H^2), 5.83 д.д (1H, H^4, *J* 6.1, 1.3 Гц), 5.93 д.д (1H, H^3, *J* 6.1, 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 25.78 ($C^{5'}$), 25.80 (CH_3), 30.48, 30.77 ($C^{4'}$, $C^{6'}$), 58.39 ($C^{2'}$), 64.85 (CH_2O), 87.82 (C^2), 92.12 (C^5), 127.78 (C^4), 133.17 (C^3).

Соединение 5*R*-**8b** (из смеси с **8a**). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.42 с (3H, CH_3), 1.80–1.86 м (1H, $H^{5'}$), 1.97–2.03 м (1H, $H^{5'}$), 2.80–2.90 м (4H, $H^{4'}$, $H^{6'}$), 3.83 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 5.0 Гц), 4.02 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 3.3 Гц), 4.30 с (1H, $H^{2'}$), 4.97–5.03 м (1H, H^2), 5.78–5.83 м (1H, H^4), 5.95 д.д (1H, H^3, *J* 6.0, 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 23.43 (CH_3), 25.80 ($C^{5'}$), 31.04, 31.74 ($C^{4'}$, $C^{6'}$), 57.53 ($C^{2'}$), 64.64 (CH_2O), 86.21 (C^2), 91.31 (C^5), 127.88 (C^4), 133.58 (C^3).

(2*S*,3*Z*)-5-(1,3-Дитиан-2-илиден)гекс-4-ен-1,2-диол (10). К раствору 150 мг (0.65 ммоль) дитианов **8a**, **b** в 15 мл CH_2Cl_2 добавляли 0.90 мл (6.5 ммоль) Et_3N и 0.41 мл (3.25 ммоль) Me_3SiCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после разбавляли водой. Продукты реакции экстрагировали EtOAc, экстракт сушили над $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении. Выход 136 мг (69%) эфиров **9a**, **b**. Далее полученные силиловые эфиры **9a**, **b** растворяли в 10 мл безводного ТГФ. Раствор охлаждали до –78°C и добавляли 0.27 мл (0.54 ммоль) 2 M раствора *н*-BuLi в гексане. Смесь перемешивали при –78°C в течение 30 мин, после этого обрабатывали 3% раствором HCl. Продукты реакции экстрагировали EtOAc, экстракт сушили над $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2. Выход 70 мг (68%) диена **10**. Маслообразное вещество, R_f 0.4 (гексан–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.80–2.15 м (2H, $H^{5'}$), 2.01 с (3H, CH_3), 2.60–3.05 м (5H, OH, $H^{4'}$, $H^{6'}$), 3.51 д.д (1H, H^1, *J* 11.2, 7.2 Гц), 3.60 д (1H, H^1, *J* 11.2 Гц), 4.45–4.48 м (1H, H^2), 5.36 д.д (1H, H^3, *J* 11.5, 9.1 Гц), 6.30 д (1H, H^4, *J* 11.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 17.60 (CH_3), 24.76 ($C^{5'}$), 30.42, 30.56 ($C^{4'}$, $C^{6'}$), 66.28 (C^1), 93.69 (C^2), 126.90 (C^3), 131.60 (C^5), 132.30 (C^4), 132.80 ($C^{2'}$). Найдено, %: C 51.75; H 6.91; S 27.52. Масс-спектр *m/z*: 232.0 $[M + H]^+$. $C_{10}H_{16}O_2S_2$. Вычислено, %: C 51.69; H 6.94; S 27.60. *M* 232.0592.

[(2*S*,5*S*)-5-(1,3-Дитиан-2-ил)-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метилацетат (11a) и [(2*S*,5*R*)-5-(1,3-дитиан-2-ил)-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метилацетат (11b). К охлажденному до 0°C раствору 200 мг (0.86 ммоль) дитианов **8a**, **b** в 10 мл пиридина по каплям добавляли 0.16 мл (1.72 ммоль) Ac_2O. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после разбавляли водой. Продукты реакции экстрагировали EtOAc, экстракт сушили над $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали. Выход 207 мг (88%) ацетатов **11a**, **b**. Соотношение изомеров 5*S*:5*R* 15:1 (по спектрам ЯМР ^{1}H). Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –103.2° (*c* 1.0, $CHCl_3$), R_f 0.45 (гексан–EtOAc, 3:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2932, 1739, 1368, 1231, 1089, 1041. Найдено, %: C 52.64; H 6.60; S 23.21. Масс-спектр *m/z*: 275.0 $[M + H]^+$. $C_{12}H_{18}O_3S_2$. Вычислено, %: C 52.53; H 6.61; S 23.37. *M* 274.0697.

Соединение **11a**. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.51 с (3H, CH_3), 1.78–1.85 м (1H, $H^{5'}$), 2.03–2.10 м (1H, $H^{5'}$), 2.05 с (3H, CH_3), 2.84–2.90 м (4H, $H^{4'}$, $H^{6'}$), 4.11 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 3.8 Гц), 4.15 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 4.6 Гц), 4.28 с (1H, $H^{2'}$), 5.06–5.12 м (1H, H^2), 5.81 д.д (1H, H^4, *J* 6.0, 1.1 Гц), 5.93 д.д (1H, H^3, *J* 6.0, 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 20.85 (CH_3), 25.64 (CH_3), 25.74 ($C^{5'}$), 30.42,

30.78 ($C^{4'}$, $C^{6'}$), 58.30 ($C^{2'}$), 65.93 (CH_2O), 85.08 (C^2), 94.55 (C^5), 127.17 (C^4), 133.23 (C^3), 170.70 (CO).

Соединение **11b** (из смеси с **11a**). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 20.85 (CH_3), 24.68 (CH_3), 25.74 ($C^{5'}$), 30.60, 30.86 ($C^{4'}$, $C^{6'}$), 57.28 ($C^{2'}$), 66.26 (CH_2O), 83.80 (C^2), 93.52 (C^5), 126.53 (C^4), 133.76 (C^3), 170.81 (CO).

[(2*S*,5*S*)-5-(1,3-Дитиан-2-ил)-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метилпивалат (12a) и [(2*S*,5*R*)-5-(1,3-дитиан-2-ил)-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метилпивалат (12b). К охлажденному до 0°C раствору 1.35 г (5.81 ммоль) дитианов **8a**, **b** в 15 мл пиридина по каплям добавляли 1.43 мл (11.63 ммоль) Me_3CCOCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после разбавляли водой. Продукты реакции экстрагировали EtOAc, экстракт сушили над $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали. Выход 1.37 г (74%) эфира **12a** и 0.09 г (5%) эфира **12b**.

Соединение **12a**. Кристаллическое вещество, т.пл. 65–67°C, $[\alpha]_D^{20}$ –134.3° (*c* 1.0, $CHCl_3$), R_f 0.36 (гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, *ν*, см$^{-1}$: 2976, 2252, 1725, 1480, 1282, 1161, 1096, 910, 732. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.12 с (9H, CH_3), 1.47 с (3H, CH_3), 1.72–1.82 м (1H, $H^{5'}$), 1.97–2.05 м (1H, $H^{5'}$), 2.78–2.84 м (4H, $H^{4'}$, $H^{6'}$), 3.94 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 3.7 Гц), 4.22 с (1H, $H^{2'}$), 4.23 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 3.5 Гц), 5.01–5.07 м (1H, H^2), 5.77 д (1H, H^4, *J* 5.9 Гц), 5.86 д.д (1H, H^3, *J* 5.9, 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 25.30 (CH_3), 25.70 ($C^{5'}$), 27.16 (CH_3), 30.34, 30.68 ($C^{4'}$, $C^{6'}$), 38.69 ($\underline{C}CH_3$), 58.26 ($C^{2'}$), 65.30 (CH_2O), 85.05 (C^2), 92.12 (C^5), 127.45 (C^4), 132.90 (C^3), 178.25 (CO). Найдено, %: C 56.97; H 7.60; S 20.18. Масс-спектр *m/z*: 317.10 [*M* + H]$^+$. $C_{15}H_{24}O_3S_2$. Вычислено, %: C 56.93; H 7.64; S 20.26. *M* 316.1167.

Соединение **12b**. Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –72.2° (*c* 1.0, $CHCl_3$), R_f 0.4 (гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2932, 1738, 1368, 1232, 1089, 1042. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.16 с (9H, CH_3), 1.46 с (3H, CH_3), 1.70–1.83 м (1H, $H^{5'}$), 1.99–2.07 м (1H, $H^{5'}$), 2.78–2.85 м (4H, $H^{4'}$, $H^{6'}$), 4.07 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 3.6 Гц), 4.10 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 4.7 Гц), 4.24 с (1H, $H^{2'}$), 5.02–5.07 м (1H, H^2), 5.77 д (1H, H^4, *J* 6.0 Гц), 5.89 д.д (1H, H^3, *J* 6.0, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.81 (CH_3), 25.60 (CH_3), 25.7 ($C^{5'}$), 27.00 (CH_3), 30.35, 30.71 ($C^{4'}$, $C^{6'}$), 38.72 ($\underline{C}CH_3$), 58.22 ($C^{2'}$), 65.90 (CH_2O), 85.03 (C^2), 92.36 (C^5), 127.14 (C^4), 132.21 (C^3), 170.83 (CO). Найдено, %: C 56.90; H 7.58; S 20.17. Масс-спектр *m/z*: 317.10 [*M* + H]$^+$. $C_{15}H_{24}O_3S_2$. Вычислено, %: C 56.93; H 7.64; S 20.26. *M* 316.1167.

(2*S*,5*S*)-5-(Бромметил)-2-(1,3-дитиан-2-ил)-2-метил-2,5-дигидрофуран (13a) и (2*R*,5*S*)-5-(бромметил)-2-(1,3-дитиан-2-ил)-2-метил-2,5-дигидрофуран (13b). К раствору 1.90 г (8.18 ммоль) дитианов **8a**, **b** и 2.85 г (8.59 ммоль) CBr_4 в 50 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавляли 2.36 г (9.00 ммоль) PPh_3. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, сухой остаток разбавляли Et_2O (50 мл), осадок отфильтровывали, промывали Et_2O. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2. Выход 1.88 г (78%) бромида **13a** и 0.12 г (5%) бромида **13b**.

Соединение **13a**. Кристаллическое вещество, т.пл. 86–88°C, $[\alpha]_D^{20}$ –124.8° (*c* 1.0, $CHCl_3$), R_f 0.24 (гексан–EtOAc, 10:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2927, 1445, 1083, 743. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.54 с (3H, CH_3), 1.78–1.88 м (1H, $H^{5'}$), 2.07 д.п. (1H, $H^{5'}$, *J* 14.1, 3.6 Гц), 2.83–2.89 м (4H, $H^{4'}$, $H^{6'}$), 3.32 д.д (1H, CH_2Br, *J* 10.2, 6.6 Гц), 3.48 д.д (1H, CH_2Br, *J* 10.2, 4.0 Гц), 4.26 с (1H, $H^{2'}$), 5.13–5.16 м (1H, H^5), 5.94 д.д (1H, H^3, *J* 6.1, 0.9 Гц), 5.97 д.д (1H, H^4, *J* 6.1, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 25.51 (CH_3), 25.73 ($C^{5'}$), 30.38, 30.71 ($C^{4'}$, $C^{6'}$), 35.12 (CH_2Br), 58.22 ($C^{2'}$), 85.65 (C^5), 92.89 (C^2), 128.69 (C^4), 133.36 (C^3). Найдено, %: C 40.73; H 5.08; Br 27.00; S 21.68. Масс-спектр *m/z*: 295.00, 297.00 [*M* + H]$^+$.$C_{10}H_{15}BrOS_2$. Вычислено, %: C 40.68; H 5.12; Br 27.06; S 21.72. *M* 295.2595.

Соединение **13b**. Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –24.9° (*c* 1.0, $CHCl_3$), R_f 0.3 (гексан–EtOAc, 10:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2925, 1421, 1071, 1017, 736, 363. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.45 с (3H, CH_3), 1.78–1.84 м (1H, $H^{5'}$), 2.05–2.11 м (1H, $H^{5'}$), 2.80–2.88 м (4H, $H^{4'}$, $H^{6'}$), 3.44 д.д (1H, CH_2Br, *J* 9.7, 7.8 Гц), 3.56 д.д (1H, CH_2Br, *J* 9.7, 5.4 Гц), 4.28 с (1H, $H^{2'}$), 5.01–5.07 м (1H, H^5), 5.95 д (1H, H^3, *J* 6.1 Гц), 6.00 д.д (1H, H^4, *J* 6.1, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 24.60 (CH_3), 25.76 ($C^{5'}$), 30.58, 30.83 ($C^{4'}$, $C^{6'}$), 34.28 (CH_2Br), 57.11 ($C^{2'}$), 85.10 (C^5), 92.69 (C^2), 128.03 (C^4), 133.53 (C^3). Найдено, %: C 40.62; H 5.15; Br 26.98; S 21.75. Масс-спектр *m/z*: 295.00, 297.00 [*M* + H]$^+$.$C_{10}H_{15}BrOS_2$. Вычислено, %: C 40.68; H 5.12; Br 27.06; S 21.72. *M* 295.2595.

Общая методика снятия 1,3-дитиановой защиты. К раствору (10 ммоль) дитиана **12a** или

13a в 30 мл смеси MeCN–H_2O, 5:1, добавляли 3.0 г (30 ммоль) $CaCO_3$ и 12.5 мл (0.20 моль) MeI. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Обрабатывали насыщенным раствором NaCl, продукты реакции экстрагировали EtOAc, экстракт сушили над $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2.

[(2*S*,5*S*)-5-Метил-5-формил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метилпивалат (14). Из 3.90 г (12.3 ммоль) дитиана **12a** получали 1.9 г (70%) альдегида **14**. Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –1.3° (*c* 1.0, $CHCl_3$), R_f 0.22 (гексан–EtOAc, 3:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2975, 1734, 1457, 1368, 1282, 1152, 1033, 963, 758. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.20 с (9H, CH_3), 1.42 с (3H, CH_3), 4.08 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 3.6 Гц), 4.28 д.д (1H, CH_2O, *J* 11.7, 4.2 Гц), 5.13–5.23 м (1H, H^2), 5.69 д.д (1H, H^3, *J* 5.8, 1.9 Гц), 5.96 д (1H, H^4, *J* 5.8 Гц), 9.54 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 21.10 (CH_3), 27.22 (CH_3), 38.81 (<u>C</u>CH_3), 65.31 (CH_2O), 85.86 (C^2), 94.65 (C^5), 129.62, 130.23 (C^3, C^4), 178.37 (CO), 200.23 (CHO). Найдено, %: C 63.79; H 7.98. Масс-спектр *m/z*: 227.05 $[M + H]^+$. $C_{12}H_{18}O_4$. Вычислено, %: C 63.70; H 8.02. *M* 226.1205.

(2*S*,5*S*)-5-(Бромметил)-2-метил-2,5-дигидрофуран-2-карбальдегид (15). Из 1.88 г (6.37 ммоль) бромида **13a** получали 0.97 г (74%) альдегида **15**. Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –554.2° (*c* 1.0, $CHCl_3$), R_f 0.28 (гексан–EtOAc, 3:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3435, 2931, 1732, 1346, 1087, 1019, 732. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.45 с (3H, CH_3), 3.40 д.д (1H, CH_2Br, *J* 10.4, 6.0 Гц), 3.50 д.д (1H, CH_2Br, *J* 10.4, 4.5 Гц), 5.22–5.28 м (1H, H^5), 5.76 д.д (1H, H^4, *J* 6.0, 2.2 Гц), 6.04 д.д (1H, H^3, *J* 6.0, 1.3 Гц), 9.53 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 21.12 (CH_3), 35.23 (CH_2Br), 86.28 (C^5), 95.15 (C^2), 129.95 (C^4), 131.25 (C^3), 199.72 (CHO). Найдено, %: C 41.06; H 4.38; Br 38.91. Масс-спектр *m/z*: 463 $[2M + Cl + H_2O]^+$. $C_7H_9BrO_2$. Вычислено, %: C 41.00; H 4.42; Br 38.97. *M* 205.0492.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № АААА-А17-117011910022-5 и при финансовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований, грант № 17-43-020166 р_а.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочетков Н.К., Свиридов А.Ф., Ермоленко М.С., Яшунский Д.В., Чижов О.С. *Углеводы в синтезе природных соединений*. М.: Наука, **1984**.
2. McIntosh M.C.,Weinrebs S.M. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 5010. doi 10.1021/jo00017a005
3. Ghorai S., Mukhopadhyay R., Kundu A.P., Bhattacharjya A. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 2999. doi 10.1016/j.tet.2005.01.119
4. Krohn K., Börner G. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 6063. doi 10.1021/jo00099a043
5. Krohn K., Börner G. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 6038.doi 10.1021/jo00021a015
6. McCartney J.L., Meta C.T., Cicchillo R.M., Bernardina M.D., Wagner T.R., Norris P. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 10152. doi 10.1021/jo0350256
7. Bruns W., Horns S., Redlich H. *Synthesis*. **1995**, 335. doi 10.1055/s-1995-3904
8. Давыдова А.Н., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1440. [Davydova A.N., Sharipov B.T., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 1408.] doi 10.1134/S1070428015100097
9. Krohn K., Heins H. *J. Carbohydr. Chem*. **1991**, *10*, 917. doi 10.1080/07328309108543960
10. Шарипов Б.Т., Давыдова А.Н., Валеев Ф.А. *ХГС*. **2018**, *54*, 403. [Sharipov B.T., Davidova A.N., Valeev F.A. *Chem. Heterocycl. Comp*. **2018**, *54*, 403.] doi 10.1007/s10593-018-2277-z
11. Lipshutz B.H., Garcia E. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 7261. doi 10.1016/S0040-4039(00)88539-1
12. Guenoun F., Lazaro R., Negro A., Viallefont P. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 2153. doi 10.1016/0040-4039(90)80096-5
13. Khandekar G., Robinson G.C., Stacey N.A., Steel P.G., Thomas E.J., Vather S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1987**, 877. doi 10.1039/C39870000877
14. Sato T., Nakakita M., Kimura S., Fujisawa T. *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 977. doi 10.1016/S0040-4039(00)95295-X
15. Clarke P. A., Cridland A. P. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 4221. doi 10.1021/ol051633r
16. Chakraborti A.K., Gulhane R. *Chem. Commun*. **2003**, 1896. doi 10.1039/b304178f
17. Misra A.K., Tiwari P., Madhusudan S.K. *Carbohydr. Res*. **2005**, *340*, 325. doi 10.1016/j.carres.2004.11.021

Transformation of C^4-Methyl Derivatives of Levoglucosenone to 2,5-Dihydrofuranes. An Unexpected Intramolecular Oxacyclization

A. N. Davydova, B. T. Sharipov*, and F. A. Valeev

Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 69
**e-mail: sharipovbt@anrb.ru*

Received April 9, 2019; revised August 14, 2019; accepted August 15, 2019

The acid-catalyzed interaction of C^4-methyl derivatives of levoglucosenone with ethanethiol and propandithiol was studied. The reaction is non-trivial and proceeds with intramolecular oxazyclization giving 2,5-dihydrofurans containing a thioacetal group at C^5 in the side chain. The transformation is a short way to synthesize chiral 2,5,5-trialkyl-substituted 2,5-dihydrofurans from levoglucosenone.

Keywords: 2,5-dihydrofurans, mercaptans, thioacetals, oxacyclization, levoglucosenone