

СИНТЕЗ (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-МЕТИЛ-3,5-ДИ-*O*-БЕНЗИЛ-2-*O*-БЕНЗОИЛ- α -L-ТАЛОФУРАНОЗИДА

© 2024 г. М. Дж. Халикова^а, У. А. Розиков^а, А. С. Скрылькова^б,
Д. М. Егоров^{б,*}, С. Ш. Сафаров^а

^а Институт химии им. В. И. Никитина НАНТ,
Таджикистан, 734063 Душанбе, ул. Айни, 299/2

^б Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский просп. 26

*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступила в редакцию 21.08.2023 г.

После доработки 27.08.2023 г.

Принята к публикации 30.08.2023 г.

Приведен метод получения (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид из (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -L-талофуранозид последовательной обработкой последнего 20%-ным раствором соляной кислоты в водном метаноле, с последующей обработкой хлористым бензоилом в сухом пиридине. Также показано перспективное применение (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид для синтеза новых модифицированных нуклеозидов после его ацетилирования.

Ключевые слова: (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид, (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -L-талофуранозид, синтез новых модифицированных нуклеозидов

DOI: 10.31857/S0514749224040137, EDN: RYNANK

ВВЕДЕНИЕ

Рибоза представляет собой простой сахар с молекулярной формулой $C_5H_{10}O_5$ и составом линейной формы $H-(C=O)-(CHON)_4-H$. Встречающаяся в природе форма, D-рибоза, является компонентом рибонуклеотидов, из которых построена РНК, поэтому это соединение необходимо для кодирования, декодирования, регуляции и экспрессии генов. Структурный аналог D-рибозы — дезоксирибоза, которая также является важным компонентом ДНК [1–3]. В настоящее время все большее внимание уделяется синтезу новых производных рибозы для получения ранее не описанных аналогов нуклеозидов, обладающих ценными биологическими свойствами (рисунок) [4,5]. К ним относятся противораковые (цитарабин [6], гемцитабин [7], азацитидин [8], кладрибин [9], децитабин [10], флоксуридин [11], флударабин

[12], неларабин [13]) и противовирусные препараты, а также средства, проявляющие биологическую активность в отношении ВИЧ [14], гепатита Б — телбивудин [15], и ингибитор вируса герпеса — идоксуридин [16]. Ремдесивир [17] — противовирусный препарат широкого спектра действия — ингибитор вируса Эболы и коронавируса.

Однако высокая актуальность синтеза новых производных рибозы с выраженной биологической активностью сохраняется. В данной работе представлены результаты исследований по синтезу (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное соединение — (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,2:5,6-ди-*O*-изопропилидин- α -D-аллофураноза (**1**) — является коммерчески доступным ре-

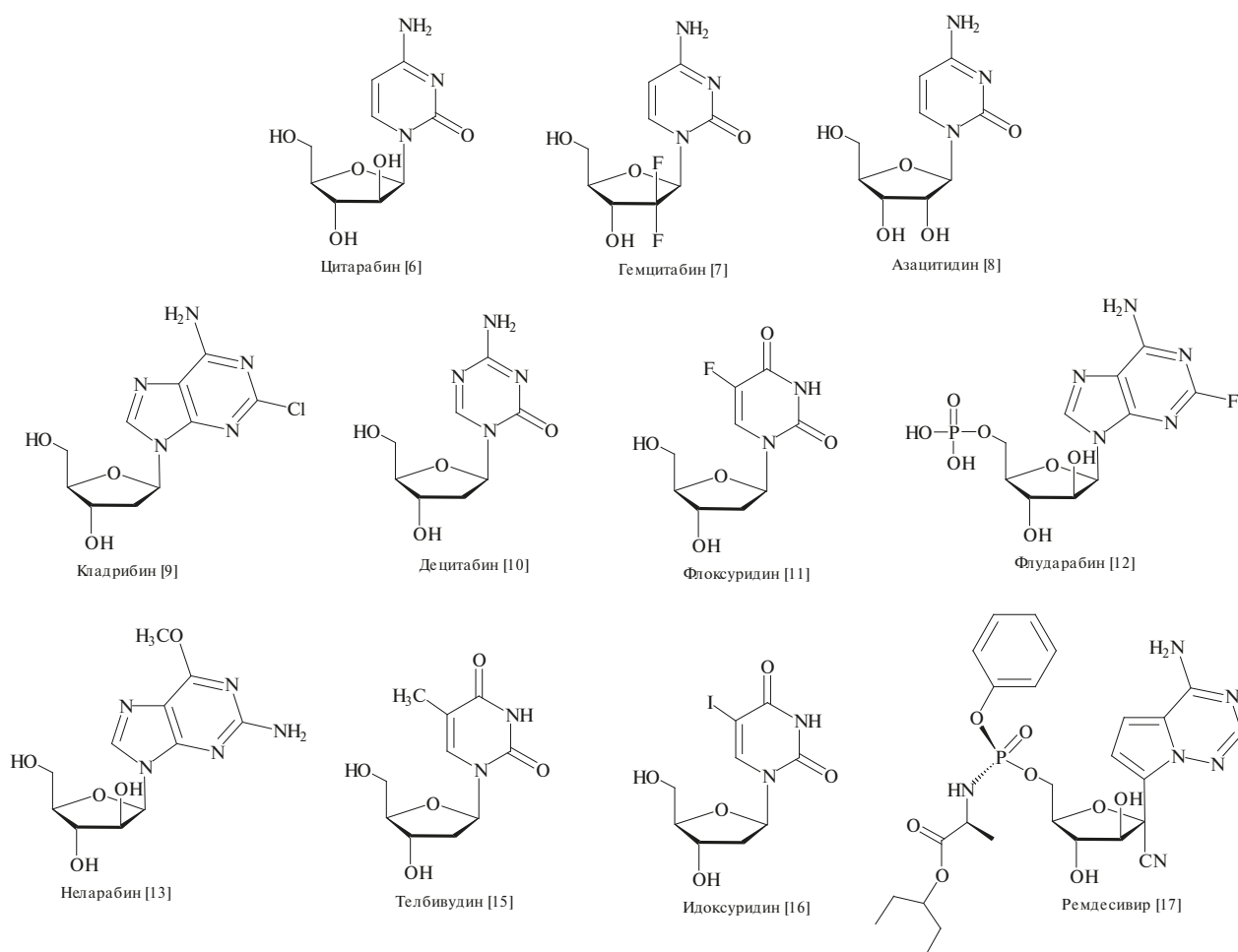
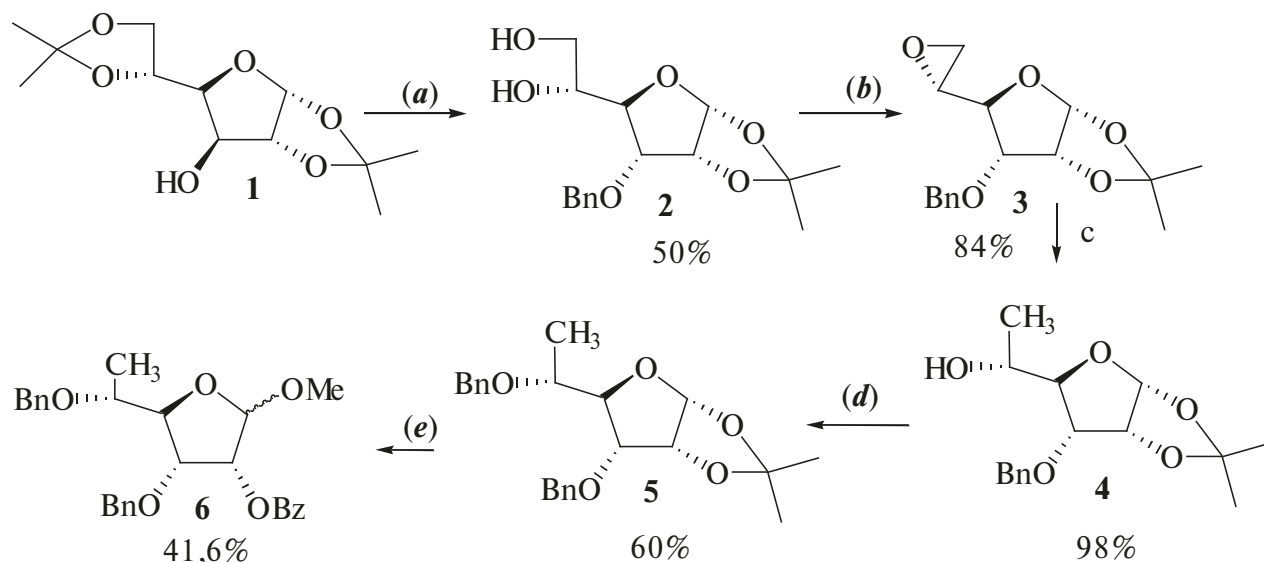


Рис. Производные рибозы, проявляющие биологическую активность

агентом и в синтезе использовалось без дополнительной очистки. Инверсия конфигурации гидроксильной группы в положении 3 производного глюкофуранозы **1** была реализована в ходе серии превращений. Первоначально осуществлено последовательное окисление ($\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)/ $\text{KIO}_4/\text{BnEt}_3\text{NBr}/\text{CHCl}_3$ и восстановление полученного 3-кетопроизводного с использованием боргидрида натрия в этаноле, бензилирование гидроксильной группы в положении 3 полученной (1S,2S,3R,4R,5S)-1,2 : 5,6-ди-О-изопропилидин- α -D-аллофуранозы реализовано с помощью бромистого бензила и гидрида натрия в ДМФА с последующим селективным удалением защиты 5,6-О-изопропилидиновой группы уксусной кислотой (70%-ный раствор). В результате получен диол **2** с общим выходом 50% [5, 18]. Обработка соединения **2** дибутилоксидом олова в смеси раство-

рителей хлороформ–метанол в соотношении 10 : 1 соответственно и обработка карбонатом калия в сухом метиловом спирте при 0°C приводит к соответствующему эпоксиду **3** с выходом 84% [5, 18]. Региоселективное раскрытие цикла эпоксида **3** с помощью LiAlH_4 в сухом ТГФ при –5°C привело к соответствующему 6-дезоксипроизводному **4** [5, 18] с выходом 98%. Затем монобензилирование в положении 6 соединения **4** при обработке бромистым бензилом в присутствии гидрида натрия в ДМФА привело к образованию соединения **5** с выходом 84%. В результате дальнейшей обработки соединения **5** 20%-ным раствором соляной кислоты в водном метаноле и последующего бензоилирования с хлористым бензоилом в сухом пиридине получено соединение **6** с выходом 41.6%. Стоит отметить, что применение 60%-ного NaNH , вместо NaNH 95%-ного снизило выход продукта

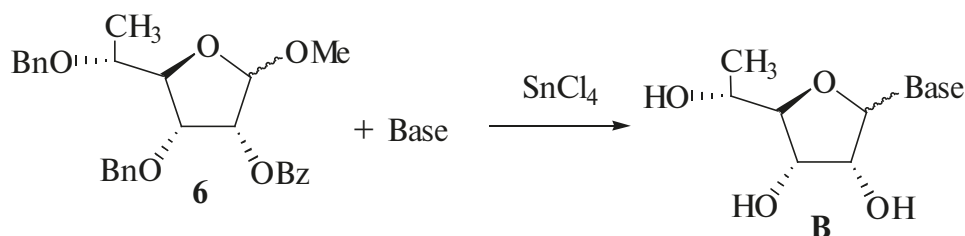
Схема 1



Синтез (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозида **6**

Реагенты и условия. (a) (i) K_2CO_3 , KIO_4 , $BnEt_3NCl$, $RuO_2 \cdot xH_2O$, $CHCl_3$; (ii) $NaBH_4$, $EtOH:H_2O$ (7 : 3); (iii) NaH , $BnBr$, DMF ; (iv) 70% $AcOH$, 7 ч, $36^\circ C$; (b) (i) Bu_2SnO , $CHCl_3/MeOH$, 4 ч, кипячение; (ii) $TsCl$, CH_2Cl_2 , 12 ч, $20^\circ C$; (iii) K_2CO_3 , $MeOH$, 4 ч; (c) $LiAlH_4$, THF , 1.5 ч, $-5^\circ C$; (d) NaH , DMF , 30 мин, $20^\circ C$, далее $BnBr$, 4 ч, $20^\circ C$; (e) 20% $HCl/MeOH-H_2O$, 6 ч, $20^\circ C$, далее $BzCl$ в сухом пиридине

Схема 2



Получение соединений **B**. Base = 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидины, фенилимидазо[2,1-*a*]-1,3,4-тиадиазолы или модифицированные гуанины

2 с 63% [5] до 50%, а выход продукта **5** снизился с 84% [5] до 60%. При этом все характеристики синтезированных веществ соответствовали приведенным в литературе [5].

В дальнейшем планируется синтез серии новых нуклеозидов (**B**), модифицированных основаниями на базе соединения **6** (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные соединения для синтеза и растворители были коммерчески доступны с чистотой более 99.5% основного компонента. Для ТСХ использовали пластинки марки Merck Silica 60 F_{254} на алюминиевой подложке фирмы Macherey-

Nagel. Для хроматографической колонки использовали силикагель марки Fluka silica gel 60 (0.063–0.200 мм, 70–320 меш) фирмы Fluka. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на инструментах Nicolet NT 300 NB (300 МГц) (США) и Bruker 500 MHz Avance III (Германия). В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан ($d = 0/00$ м.д.) Для калибровки ЯМР-сигналов были использованы стандартные сигналы хлороформа (7.260 м.д. для 1H , 77.160 м.д. для ^{13}C). Масс-спектры записаны на приборе Finigal MAT 95 (США). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-MS) измерен на приборе QNOF ULTIMA 3, Thermo Electron LCQ Deca (США).

(1S,2S,3R,4R,5S)-3-О-Бензил-1,2-О-изопропилидин-α-D-аллофураноза (2). В трехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, соединенную сверху с барботером, помещали раствор 22.9 г (0,088 моль) (1S,2S,3R,4R,5S)-1,2 : 5,6-ди-О-изопропилидин-α-D-глюкофуранозы (1) в этиловом спирте (105 мл), K₂CO₃ (3.7 г), KIO₄ (34 г, 0.148 ммоль), бензилтриэтиламмония хлорид (0.260 г, 0.88 ммоль) и активированный RuO₂·H₂O (0.4 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем при комнатной температуре в течение ночи. Массу отфильтровывали с помощью фильтра Шотта и промывали H₂O, отделяя органическую фазу. Водную фазу промывали CHCl₃ и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), упаривали и сушили при пониженном давлении, остаток использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Остаток растворяли в смеси EtOH–H₂O (7 : 3, 140 мл) и прибавляли порциями NaBH₄ (2 г) при 0°C. После того как смесь обесцветилась, ее перемешивали в течение 3 ч при 0°C и 1 ч при комнатной температуре. Растворитель концентрировали до 100 мл, к смеси прибавляли еще 100 мл H₂O и всю массу концентрировали до 100 мл. Смесь промывали CH₂Cl₂ (4 раза по 80 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали. Выход (1S,2S,3R,4R,5S)-1,2 : 5,6-ди-О-изопропилидин-α-D-аллофуранозы (2) 14.34 г (63%), белое твердое вещество. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.д.: 5.66 д (1H, H-1, *J* 3.6 Гц), 5.05 д (1H, 3-ОН, *J* 7.1 Гц), 4.45 т (1H, H-2, *J* 4.2 Гц), 4.23 д.т (1H, H-5, *J* 7.2, 2.8 Гц), 3.93 д.д (1H, H-4, *J* 9.1, 7.2 Гц), 3.83 м (2H, H-6_{a,b}), 3.74 д.д (1H, H-3, *J* 4.6, 9.1 Гц), 1.45 с (3H, CH₃), 1.32 с (3H, CH₃), 1.28 с (3H, CH₃), 1.27 с (3H, CH₃). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 261.29 [M+H]⁺. C₁₂H₂₀O₆. *M*+H 261.28. К перемешиваемой суспензии NaH (60%, 8.5 г) в ДМФА (9 мл) по каплям прибавляли (1S,2S,3R,4R,5S)-1,2 : 5,6-ди-О-изопропилидин-α-D-аллофуранозу (2) (11.1 г, 0.0434 моль) в ДМФА (12 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. В смесь при 0°C по каплям прибавляли бензилбромид (5.4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси прибавляли H₂O (20 мл) и продукт остав-

ляли кристаллизоваться на ночь в холодильнике. Кристаллы отфильтровывали, промывали H₂O, сушили при пониженном давлении и растворяли в 70%-ной AcOH (72 мл). Смесь перемешивали в течение 7 ч при 36°C. Летучие вещества удаляли. Выход 6.74 г (50%), прозрачное вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.д.: 7.30–7.39 м (5H, Bn–Ph), 5.76 д (1H, H-1, *J* 4 Гц), 4.77 д (1H, Bn–CH_{2a}, *J* 11.5 Гц), 4.63–4.54 м (2H, Bn–CH_{2b} и H-2), 4.06–4.13 д.д (1H, H-4, *J* 9, 3 Гц), 3.91–4.01 м (2H, 3-Н и 5-Н), 3.68 д (2H, 6-CH_{2a,b}, *J* 6 Гц), 2.88 шир.с (1H, OH), 2.71 шир.с (1H, OH), 1.54 с (3H, CH₃), 1.33 с (3H, CH₃). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 311.35 [M+H]⁺. C₁₆H₂₂O₆. *M*+H 311.34.

(1S,2S,3R,4R,5S)-5,6-Ангидро-3-О-бензил-1,2-О-изопропилиден-α-D-аллофураноза (3). Суспензию 2 (6.18 г, 0.024 моль) и Bu₂SnO (6.06 г, 0.026 моль) в CHCl₃–MeOH (200 мл, 10 : 1) кипятили в течение 4 ч с обратным холодильником. Затем растворители упаривали, остаток растворяли в сухом CHCl₃ (60 мл) и заново упаривали, остаток сушили под вакуумом в течение ночи. Полученный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (80 мл) и прибавляли TsCl (4.18 г, 0.03 моль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси прибавляли H₂O (0.5 мл) и дополнительно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли гексаном (400 мл), фильтровали на фильтре Шотта и промывали смесью 20% EtOAc в гексане, фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (100 мл) и охлаждали до 4°C. К массе прибавляли K₂CO₃ (4.12 г, 0.036 моль) и перемешивали в течение 4 ч при 0°C. Смесь разбавляли CH₂Cl₂ (200 мл) и фильтровали. Фильтрат упаривали, остаток очищали на хроматографической колонке на силикагеле (элюент – 20% EtOAc в гексане), упаривали. Выход 6.02 г (84%), бесцветное полутвердое вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.д.: 7.40–7.33 м (5H, BnAr), 5.74 д (1H, H-1, *J* 3.74 Гц), 4.75 д (1H, Bn–CH_{2a}, *J* 11.9 Гц), 4.64–4.55 (2H, м, H-2 и Bn–CH_{2b}), 4.21 д.д (1H, H-4, *J* 3.3, 8.8 Гц), 3.67 д.д (1H, H-3, *J* 4.4, 8.8 Гц), 3.18 м (1H, H-5), 2.81–2.74 м (2H, H-6_{a,b}), 1.59 с (3H, CH₃), 1.36 с (3H, CH₃). Масс-спектр (FAB), *m/z*: 299.20 [M+Li]⁺. C₁₆H₂₀O₅. *M*+Li 299.20.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-*O*-Бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -D-аллофураноза (4). Раствор LiAlH_4 (1M раствор в Et_2O , 20 мл) прибавляли к раствору соединения **3** (4.18 г, 0.099 моль) в сухом ТГФ (100 мл) при -5°C . Смесь перемешивали в течение 1.5 ч, гасили водным раствором ТГФ (80%, 20 мл) и разбавляли водным раствором NaH_2PO_4 (20%, 100 мл). Промывали CHCl_3 (по 100 мл, 3 раза). Комбинированную органическую фазу сушили (MgSO_4) и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке на силикагеле (элюент — 30% EtOAc в циклогексане), упаривали. Выход 4.18 г (98%), бесцветный сироп. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц) δ , м.д.: 7.38–7.33 м (5H, Bn–Ar), 5.74 д (1H, H-1, J 3.73 Гц), 4.76 д (1H, Bn– CH_{2a}^b , J 11.6 Гц), 4.59–4.55 м (2H, H-2 и Bn– CH_{2b}^a), 4.08–3.99 м (2H, H-5 и H-4), 3.89 д.д (1H, H-3, J 4.4, 8.4 Гц), 2.14 ш.д (1H, 5-OH), 1.60 с (3H, CH_3), 1.36 с (3H, CH_3), 1.22 д (3H, 5- CH_3 , J 6.4 Гц). Масс-спектр (FAB), m/z : 301.28 [$M + \text{Li}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$. $M + \text{Li}$ 301.30.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,5-Ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -D-аллофураноза (5). К раствору соединения **4** (3.1 г, 10.4 ммоль) в ДМФА (20 мл) прибавляли NaNH (60%, 0.63 г) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К массе прибавляли бензилбромид (1.9 мл, 15.7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. К смеси прибавляли лед с водой, разбавляли EtOAc и промывали H_2O (по 50 мл, 3 раза). Органическую фазу сушили (MgSO_4), упаривали и остаток очищали на хроматографической колонке на силикагеле (элюент — 15% EtOAc в гексане), упаривали. Выход 2.41 г (60%), бесцветный сироп. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц) δ , м.д.: 7.36–7.28 м (10H, Bn–Ar), 5.70 д (1H, H-1, J 3.5 Гц), 4.75 д (1H, Bn– CH_{2a}^b , J 11.9 Гц), 4.65–4.53 м (4H, H-2, Bn– CH_{2b}^a , Bn– CH_{2a}^b , Bn– CH_{2b}^a), 4.03 д.д (1H, H-4, J 2.2, 8.6 Гц), 3.97 д.д (1H, H-3, J 4.6, 8.8 Гц), 3.85 к.д (1H, H-5, J 2.2, 6.6 Гц), 1.59 с (3H, CH_3), 1.36 с (3H, CH_3), 1.17 д (3H, 5- CH_3 , J 6.6 Гц). Масс-спектр (FAB), m/z : 391.40 [$M + \text{Li}$] $^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$. $M + \text{Li}$ 394.41.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-Метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид (6). Соединение **5** (0.6 г, 1.54 ммоль) растворяли в смеси 20% HCl – MeOH – H_2O (8.08 мл) и перемешивали в течение 17

ч при 18°C . Смесь нейтрализовали NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органическую фазу выпаривали досуха и сушили при пониженном давлении в течение ночи. Высушенный остаток упаривали с сухим пиридином (5 мл, 2 раза). Остаток растворяли в сухом пиридине (10 мл) и обрабатывали BzCl (0.23 мл, 2 ммоль) при 0°C , затем смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К смеси прибавляли воду со льдом и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографической колонки (элюент — 20% EtOAc в гексане), упаривали. Выход 0.3 г (41.6%), бесцветная пена. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц) δ , м.д.: 8.05–7.10 м (15 H), 5.40 д (1H, H-2, J 3.76 Гц), 5.02 м (1H, H-5), 4.85(1H), 4.65 с (1H, H-1), 4.55 д (1H, J 11.2 Гц), 4.44 д (2H, J 11.2 Гц), 4.11 м (1H, H-3, J 4.2 Гц), 3.65 м (1H, H-4, J 3.5 Гц), 4.35 с (3H, OMe), 1.24 д (3H, 5-Me, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц) δ , м.д.: 165.6, 138.6, 137.5, 133.1, 129.6, 129.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 127.2, 106.3, 64.1, 78.5, 75.8, 75.0, 72.6, 70.8, 54.4, 15.0. Масс-спектр (FAB), m/z : 485.30 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$. $M + \text{Na}$ 485.31. Масс-спектр высокого разрешения HRMS (ESI), m/z : 462.20421 [M] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$. 462.20424 M .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой оригинальный метод синтеза (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид из (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-метил-3,5-ди-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден- α -L-талофуранозид обработкой последнего 20%-ным раствором соляной кислоты в водном метаноле с последующей обработкой хлористым бензоилом в сухом пиридине. (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-Метил-3,5-ди-*O*-бензил-2-*O*-бензоил- α -L-талофуранозид в дальнейшем, после ацетилирования, может быть использован для синтеза новых модифицированных нуклеозидов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Дмитрий Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3744-9306>

Сафаров Сайфидин Шахобидинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7193-6135>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fischer E., Piloty O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4214–4225. doi 10.1002/cber.189102402322
2. Eugenio F., Lourdes R.J. *Biol. Chem.* **2019**, *294*, 2249–2255. doi 10.1074/jbc.CL119.007397.
3. Jeanloz R.W., Fletcher H.G. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1951**, *6*, 135–174. doi 10.1016/S0096-5332(08)60066-1.
4. Mao-Chin L., Mei-Zhen L., Diane E.M., Alan C.S. *Nucleosid. Nucleotid. Nucleic. Acids.* **2005**, *24*, 45–62. doi 10.1081/NCN-46784.
5. Hassan A.E.A., Abou-Elkhair R.A.I., Parker W.B., Allan P.W., Secrist III J.A. *Bioorg. Chem.* **2016**, *65*, 9–16. doi 10.1016/j.bioorg.2015.12.006.
6. Chhikara B.S., Parang K. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2010**, *7*, 1399–1414. doi 10.1517/17425247.2010.527330.
7. Li Y., Li P., Li Y., Zhang R., Yu P., Ma Z., Kainov D.E., de Man R.A., Peppelenbosch M.P., Pan Q. *Antivir. Res.* **2020**, *184*, 104967. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104967.
8. Cihák A. *Oncology.* **1974**, *30*, 405–422. doi 10.1159/000224981.
9. Liliemark J. *Clin. Pharmacokinet.* **1997**, *32*, 120–131. doi 10.2165/00003088-199732020-00003.
10. Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J., Giles F.J., Faderl S., Issa J.P., Garcia-Manero G., Rios M.B., Shan J., Andreeff M., Keating M., Talpaz M. *Cancer.* **2003**, *98*, 522–528. doi 10.1002/cncr.11543.
11. Allen-Merish T.G., Earlam S., Fordy C., Abrams K., Houghton J. *Lancet.* **1994**, *344*, 1255–1260. doi 10.1016/S0140-6736(94)90750-1.
12. Tournilhac O., Cazin B., Lepêtre S., Diviné M., Maloum K., Delmer A., Grosbois B., Feugier P., Maloisel F., Villard F., Villemagne B., Bastit D., Belhadj K., Azar N., Michallet M., Manhès G., Travade P. *Blood.* **2004**, *103*, 363–365. doi 10.1182/blood-2003-05-1449.
13. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-nelarabine>; Архивная копия от 11 сентября 2014 на Wayback Machine FDA Approval for Nelarabine.
14. Wangsomboonsiri W., Mahasirimongkol S., Chantarangsu S., Kiertiburanakul S., Charoenyingwattana A., Komindr S., Thongnak C., Mushiroda T., Nakamura Y., Chantaratita W., Sungkanuparph S. *Clin. Infect. Dis* **2010**, *50*, 597–604. doi 10.1086/650003.
15. Lai C.L., Leung N., Teo E.K., Tong M., Wong F., Hann H.W., Han S., Poynard T., Myers M., Chao G., Lloyd D., Brown N.A. *Gastroenterology.* **2005**, *129*, 528–536. doi 10.1016/j.gastro.2005.05.053.
16. Wilhelmus K.R. *Cochrane Database Syst Rev.* **2015**, *1*, CD002898. doi 10.1002/14651858.CD002898.pub5
17. Ko W.C., Rolain J.M., Lee N.Y., Chen P.L., Huang C.T., Lee P.I., Hsueh P.R. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2020**, *55*, 105933. doi 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
18. Hassan A.E.A., Abou-Elkhair R.A.I., Parker W.B., Allan P.W., Secrist III J.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 616–622. doi 10.1016/j.ejmech.2015.12.029.

Synthesis of (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-Methyl-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl- α -L-talofuranoside

M. J. Khalikova^a, U. A. Roziqov^a, A. S. Skrylkova^b, D. M. Egorov^{b, *},
and S. Sh. Safarov^a

^a V. I. Nikitin Institute of Chemistry, National Academy of Sciences of Tajikistan, ul. Ayni, 299/2, Dushanbe, 734063 Tajikistan

^b St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Moskovskii prosp., 26, St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: diavoly@mail.ru

Received August 21, 2023; revised August 27, 2023; accepted August 30, 2023

The article presents a method for the preparation of (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl- α -L-talofuranoside from (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene- α -L-talofuranoside by successive treatment of the latter with a 20% solution of hydrochloric acid in aqueous methanol, followed by treatment with benzoyl chloride in dry pyridine. A promising use of methyl (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl- α -L-talofuranoside for the synthesis of new modified nucleosides after its acetylation has also been shown.

Keywords: (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-2-*O*-benzoyl- α -L-talofuranoside, (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-methyl-3,5-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene- α -L-talofuranoside, way for the synthesis of new modified nucleosides