

Гликали в энантиоспецифическом синтезе

А.Г.Толстиков, Г.А.Толстиков

*Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
450054 Уфа, просп. Октября, 69, факс (347-2)35-6066*

В обзоре рассмотрены реакции 1,2-ненасыщенных сахаров – гликалей – в приложении к проблемам энантиоспецифического синтеза природных соединений, их фрагментов и аналогов. Обсуждены реакции, протекающие как с сохранением гетероцикла, так и преследующие цель получения открытых хиральных блоков. Показана перспективность использования гликалей в качестве базовых хиральных веществ, определяющих конфигурацию асимметрических центров в целевых продуктах многостадийного синтеза. Рассмотрены схемы синтеза природных соединений различных структурных типов: О- и С-гликозидов, нуклеозидов, олигосахаридов, феромонов, антибиотиков, токсинов, гликосфинголипидов и др.

Библиография – 161 ссылка.

Оглавление

I. Введение	621
II. Синтез гликалей	622
III. Краткая характеристика реакций гликалей, нашедших применение в синтезе природных соединений	622
IV. Гликали в синтезе природных соединений циклического строения и их фрагментов	627
V. Дециклизация гликалей как основа синтеза природных соединений и их структурных аналогов	637

I. Введение

Гликали – 1,2-непредельные производные пентоз и гексоз – были впервые получены Фишером и Цахом.¹ Накопленный в течение нескольких десятилетий фактический материал по химии гликалей обобщен в обзорах.^{2,3} Подробное изложение результатов исследований последних 20 лет превысило бы возможности объема настоящего обзора, поэтому представляется целесообразным сосредоточить внимание на наиболее важных и интересных аспектах химии гликалей, имеющих значение для тонкого органического синтеза.

В начале семидесятых годов были сформулированы основные принципы энантиоспецифического синтеза природных соединений с использованием хиральных строительных блоков, полученных из углеводов. Этому вопросу посвящена превосходная книга Н.К.Кочеткова с соавт.⁴ и ряд обзоров.^{5–7} В то же время подробное изучение литературы позволило нам обнаружить, что до начала восьмидесятых годов имелись лишь единичные примеры использования в полном синтезе природных соединений таких производных сахаров, как гликали. Последнее десятилетие отмечено все возрастающим интересом к химии гликалей в связи с задачами энантиоспецифического синтеза.

В настоящее время гликальный подход рассматривается в качестве одного из перспективных методов синтеза О- и С-гликозидов и олигосахаридов. Важное значение в этом случае имеют реакции электрофильного присоединения по двойной связи гликалей. Совершенно незаменимы гликали при син-

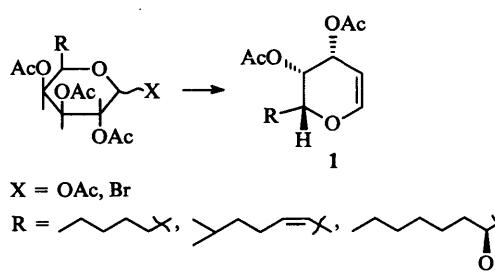
тезе природных метаболитов, включающих в свои структуры кислородсодержащие гетероциклы (ионофорные антибиотики, морские токсины и др.). Среди реакций, имеющих особое значение для целенаправленной модификации гликалей, следует отметить реакцию Ферье,⁸ протекающую как S_N2' -замещение с аллильной перегруппировкой. Именно так идут реакции спиртов и тиолов под действием кислот Льюиса; С-гликозилирование катионактивными алканами, аллилсиликатами, енолсиликатами и эфирами; сочетание с аренами, малонатами и арилгалогенидами в присутствии металлокомплексных катализаторов; синтез N-нуклеозидов. Высокой энантиоспецифичностью при образовании новой кислород-углеродной связи отличаются превращения гликалей, основанные на перегруппировке Кляйзена. Все более широкое применение находят реакции [2 + 2]-, [3 + 2]-, [4 + 2]-циклоприсоединения, позволяющие получать циклические системы, а также осуществлять стереоспецифичное введение гетероатомных функций. Весьма перспективным подходом, но пока мало разработанным, является применение металлоорганических производных гликалей винильного типа. Высокую синтетическую ценность приобретают продукты окислительного превращения гликалей. Широкое применение имеют реакции дециклизации, позволяющие получать открытые хиральные блоки. Ограничивающая настоящий обзор обсуждением методов синтеза природных соединений, мы рассчитываем одновременно, насколько возможно подробно и систематично, осветить характерные реакции гликалей, а также привести библиографию, хотя и не относящуюся к синтезу природных соединений и фрагментов их молекул, но тем не менее представляющую интерес для широкого круга читателей.

А.Г.Толстиков. Кандидат химических наук, руководитель группы синтеза липидов Института органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук, тел. (347-2)34-2321

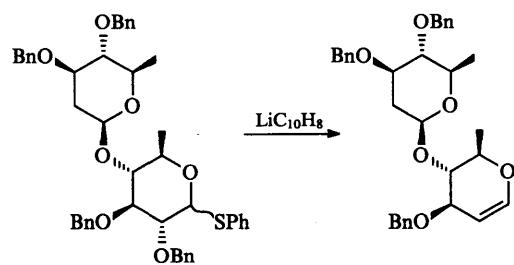
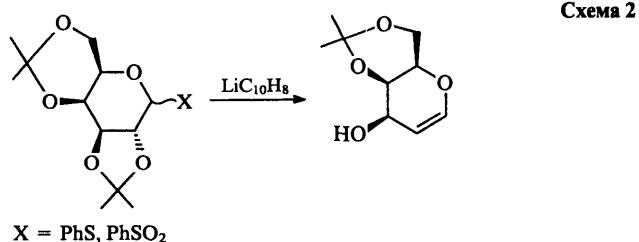
Г.А.Толстиков. Академик, директор того же Института

П. Синтез гликалей

В работе Фишера с соавт.¹ и обзорах^{2,3} приводится характеристика классического метода синтеза гликалей, заключающегося в действии цинковой пыли на соответствующие ацилгликозилбромиды. Метод достаточно мягок, поскольку позволяет с удовлетворительными выходами получать гликали из дисахаридов, например генциобиала,⁹ и модифицированные гликали типа 1 из 6-дезокси-бзамещенных галактопиранозидов (схема 1).^{10,11}



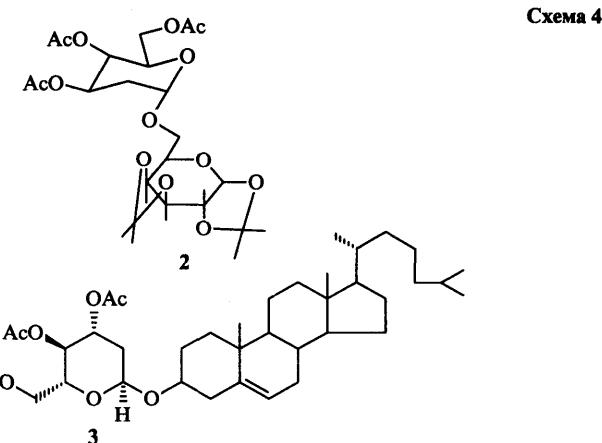
Усовершенствованию метода синтеза гликалей посвящен ряд работ.¹²⁻¹⁴ Показана возможность существенного увеличения выходов при использовании цинк-серебряной либо цинк-медной пары,^{15,16} амальгамы алюминия,¹⁷ соли двухвалентного хрома,¹⁸ лития в жидким аммиаке.¹⁹⁻²¹ Нафталид лития успешно применен в синтезе гликалей из S-гликозидов и их окисленных производных (схема 2).^{22,23}



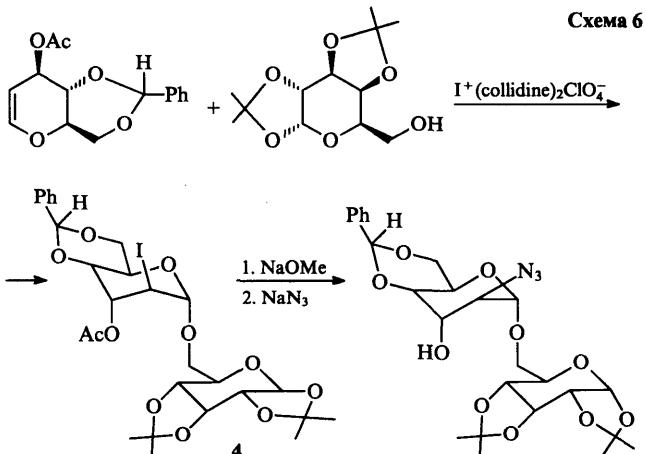
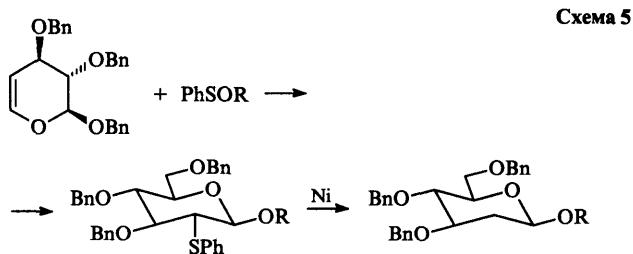
В ряде случаев используются производные 2-дезоксисахаров, содержащие при C(1)-атоме уходящие группы типа OMs, Cl, SOPh.²⁴⁻²⁶ Все большее значение в синтезе природных соединений приобретают 2-ацилоксигликали, которые легко получают действием диэтиламина на соответствующие ацилгликозилбромиды в присутствии четвертичных аммонийных солей (схема 3).²⁷

III. Краткая характеристика реакций гликалей, нашедших применение в синтезе природных соединений

Присоединение электрофилов к двойной связи гликалей используется в синтезе O- и C-гликозидов и олигосахаридов. Простейшую реакцию присоединения воды и спиртов, согласно данным работы,²⁸ лучше проводить при катализе кислым катионитом и LiBr. С высокой α -стереоизбирательностью протекают реакции в присутствии комплекса $\text{PPh}_3 \cdot \text{HBr}$ (см.²⁹). Таким образом, из три-O-ацетил-D-глюкаля, диизопропилгалактоцианозы и холестерина синтезированы α -O-гликозиды 2 и 3 (схема 4).^{2,3}



Для получения β -O-гликозидов 2-дезоксисахаров прибегают к предварительному присоединению к гликалям эфиров фенилсульфеновой кислоты, приготовленных из PhSCl и соответствующих спиртов (схема 5).³⁰

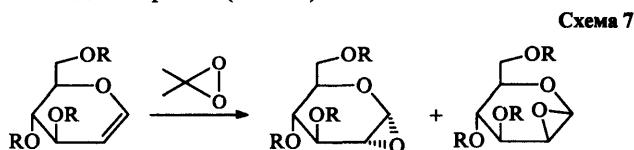


Для этих целей могут также использоваться фенилселенинилхлорид^{31,32} и эфиры дитиофосфорной кислоты.³³

Весьма перспективным оказался метод, основанный на присоединении спиртов к гликалям в присутствии доноров иона иодония. В качестве последних применяют комплекс

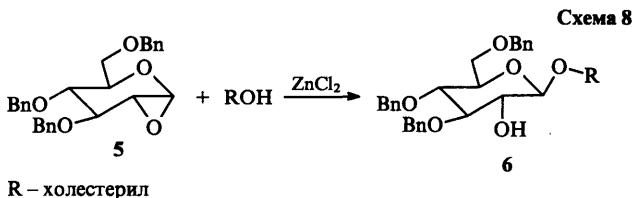
I^+ (collidine)₂ClO₄⁻ или иодсукцинимид.^{34,35} Наличие атома иода в продукте присоединения **4** позволяет осуществлять введение нуклеофильных групп, в частности, азидогруппы (схема 6).³⁶

Широкие перспективы открывает использование 1,2-эпоксисахаров, полученных при эпоксидировании гликалей диметилдиоксираном (схема 7).^{37,38}

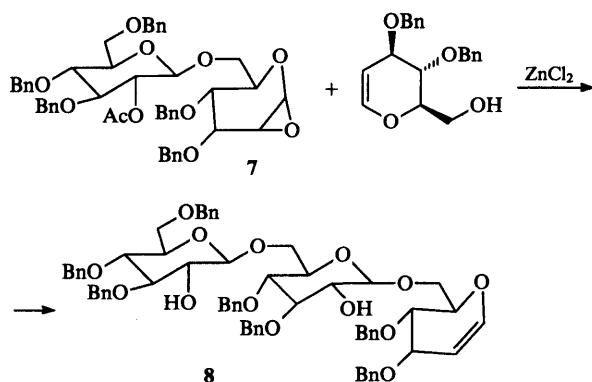


R = Ac, Bn, t-BuMe₂Si (TBS)

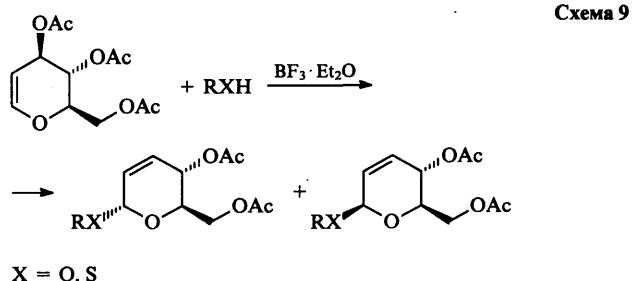
Богатые синтетические возможности этого метода демонстрируются на схеме 8, причем раскрытие эпоксидного цикла в соединениях **5** и **7** под действием спиртов в присутствии ZnCl₂ проходит региоспецифично с образованием индивидуальных O-гликозидов **6** и **8**. Конфигурация последних определяется стереохимией исходных эпоксидов.



R - холестерил



Широкое применение нашли реакции гликалей, протекающие с аллильной перегруппировкой. Первая из них, так называемая перегруппировка Ферье, проходит с участием спиртов и тиолов в присутствии кислот Льюиса (схема 9).^{2,3,8}



X = O, S

Эта реакция используется для синтеза замещенных 3-оксо-2Н-пиранов из 2-ацетоксигликалей (схема 10).^{39,40}

Синтез C-гликозидов вызывает немалый интерес из-за возможности получения 2,6-дизамещенных дигидропиранов – важных строительных блоков в полном синтезе ряда гетероциклических природных соединений. Реакция аллилтриметилсилана с гликалями чувствительна к стерическим факторам, что следует из более высокой α -стереоизбирательности взаимодействия три-O-ацетил-D-галактала **9** по сравнению с три-O-ацетил-D-глюкалем **10** (схема 11).⁴¹

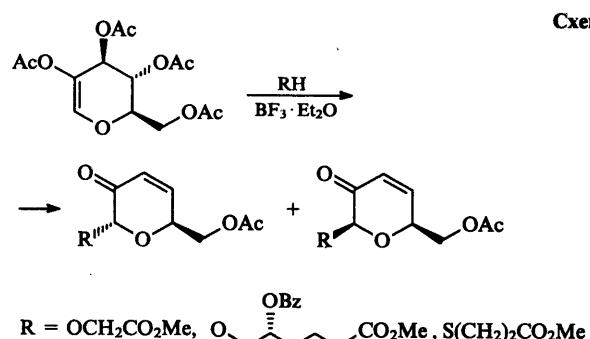


Схема 10

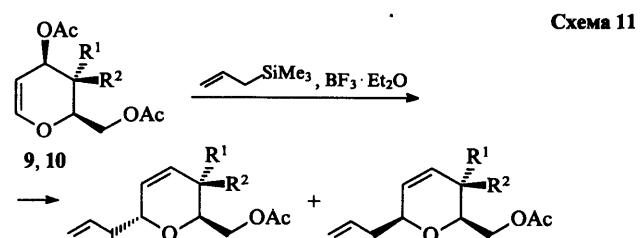


Схема 11

R¹ = H, R² = OAc (9) ($\alpha:\beta = 30:1$)
R¹ = OAc, R² = H (10) ($\alpha:\beta = 16:1$)

Показано, что 2-ацетоксиглюкаль **11** реагирует с аллилтриметилсиланом при катализе BF₃ · OEt₂ с образованием смеси аниомерных 3-оксо-C-гликозидов (схема 12).³⁹

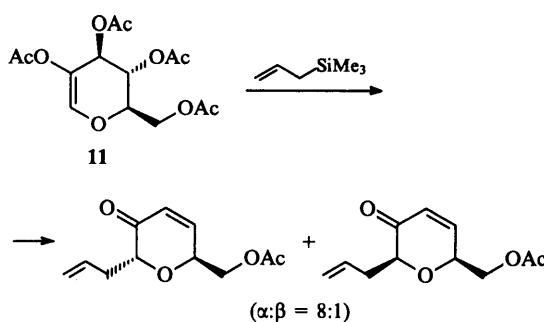


Схема 12

1-Триметилсилоксистирол взаимодействует с ацетатами гликалей в присутствии кислот Льюиса, давая смесь изомерных кетонов (схема 13).⁴²

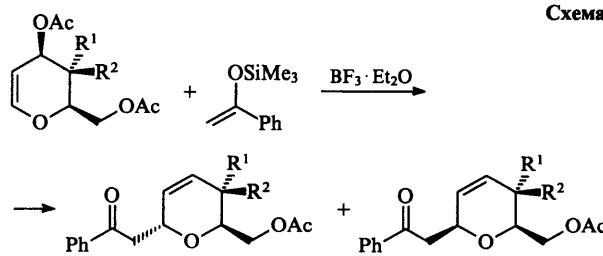


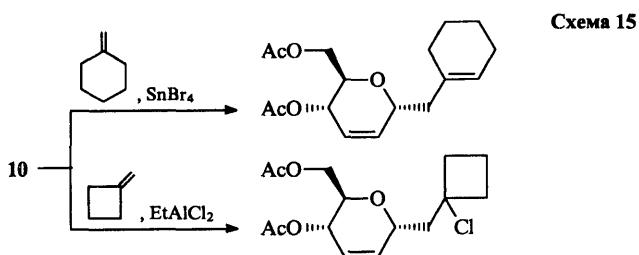
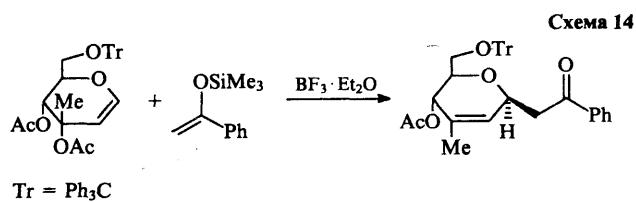
Схема 13

R¹ = H, R² = OAc ($\alpha:\beta = 7:1$)
R¹ = OAc, R² = H ($\alpha:\beta = 4:1$)

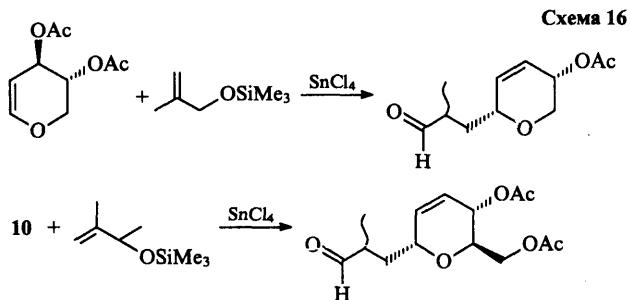
Эту реакцию можно провести α -стереоспецифично, если ввести в молекулу исходного гликаля экранирующий β -позицию объемный заместитель при C(6)-атоме (схема 14).⁴³

Удивительно α -стереоспецифична реакция катионаактивных алkenов с различными гликалями, протекающая в присутствии SnBr₄ либо BF₃ · OEt₂. Если реакцию проводить в присутствии катализатора EtAlCl₂ или TiCl₄, то ее продуктами являются хлорзамещенные C-гликозиды также исключительно α -конфигурации (схема 15).⁴⁴

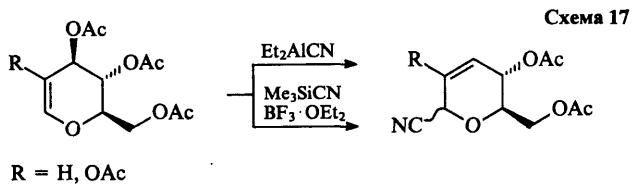
Проходящая с высоким общим выходом (77–96%) реакция ацетатов гликалей с силиловыми эфирами металлило-



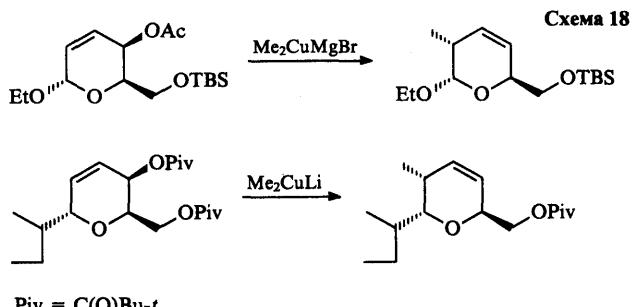
вого спирта и 3-силокси-2-метил-1-бутина приводит к альдегидам в виде смеси *R,S*-стереоизомеров в боковой цепи (схема 16).⁴⁵



Прямое цианирование эфиров гликалей действием Et₂AlCN⁴⁶ или Me₃SiCN – BF₃ · OEt₂,⁴⁷ также протекает с аллильной перегруппировкой, давая соответствующие нитрилы в виде смеси α - и β -аномеров (схема 17).



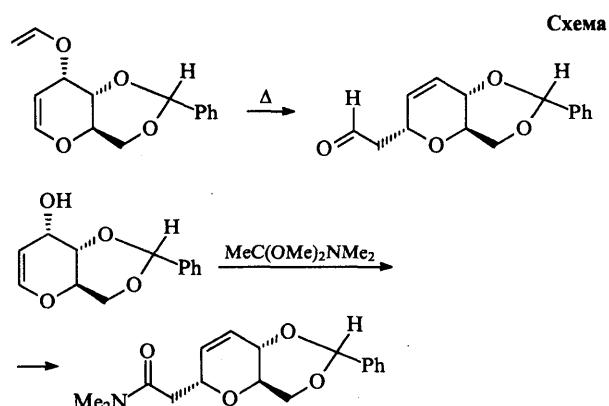
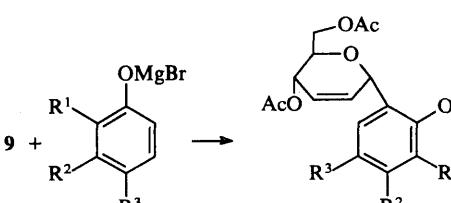
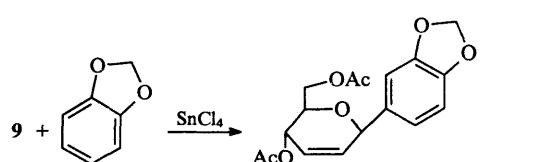
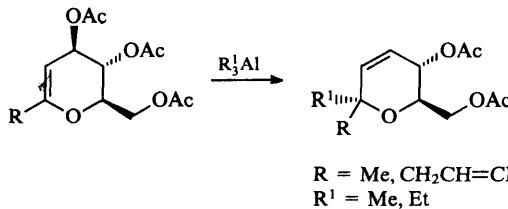
Следует отметить, что применение элементоорганических реагентов в химии гликалей не отличается особым разнообразием. Тем не менее кросс-сочетанием магний- и литийкупратных реагентов с производными гликалей удалось получить ряд важных синтонов (схема 18).^{48, 49}



Согласно данным работы,⁵⁰ стереоспецифично протекает катализируемая TiCl₄ реакция 1-замещенных гликалей с алюминийорганическими соединениями (схема 19).

Из гликалей можно получить С-арилгликозиды природного происхождения. Реакция идет с перегруппировкой Ферье, а стереохимия продуктов зависит от выбранного для этой цели метода (схема 20).^{51–56}

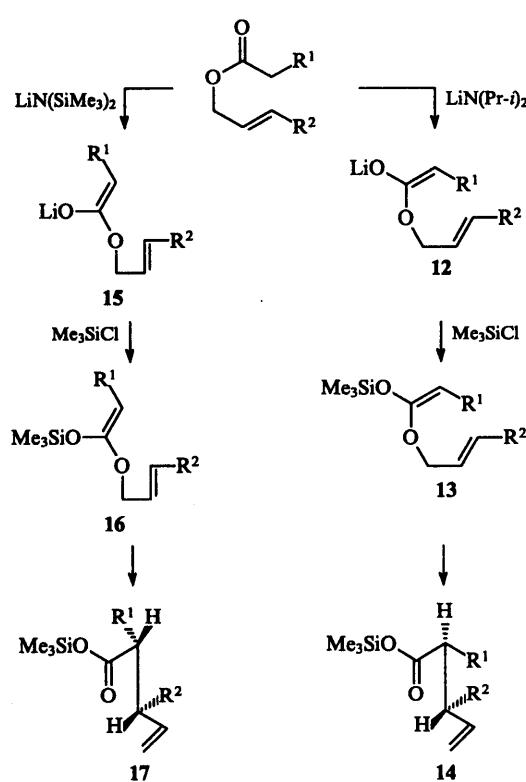
Перегруппировка Кляйзена с участием производных гликалей распространена при стереоконтролируемом образовании новой С–С-связи. Термическая перегруппировка предусматривает предварительное получение виниловых эфиров гликалей, либо прямую реакцию гликалей с диметилациеталем N,N-диметилацетамида (схема 21).⁵⁷



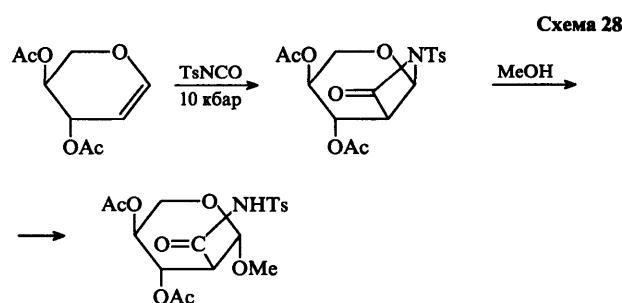
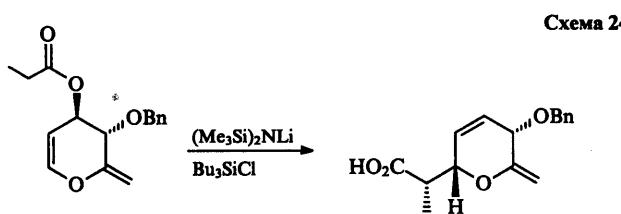
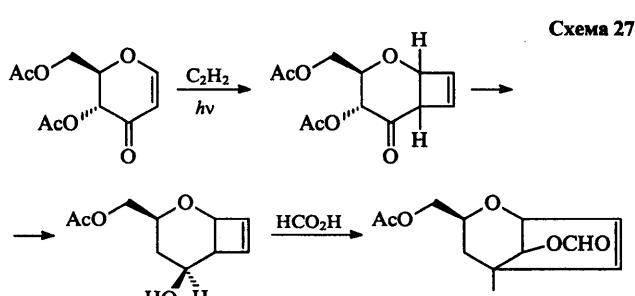
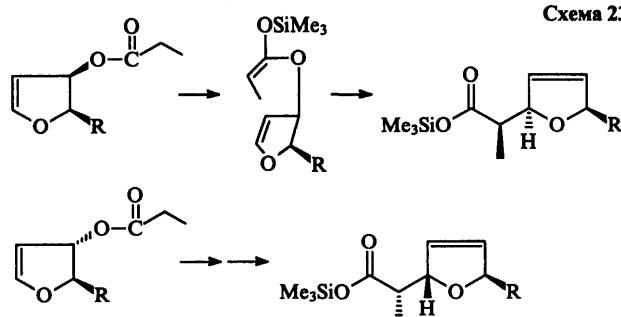
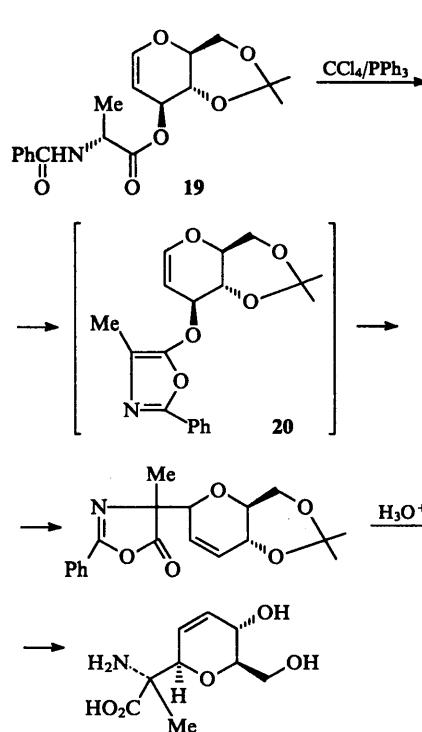
Однако этот метод весьма ограничен выбором винильных фрагментов и не может претендовать на широкое применение. Айлендом с соавт.^{58–60} найден общий подход, гарантирующий высокую стереоселективность реакции. Характерно, что регулировать стереохимию целевого продукта можно, изменяя природу енолизующего реагента. Так, депротонирование эфиров аллиловых спиртов длизопропилямидом лития в растворе тетрагидрофурана дает *Z*-литиевый енолят 12, обработка которого Me₃SiCl приводит к *E*-силилацеталю кетена 13. Если реакцию проводить в гексаметаполе либо использовать бис(триметилсилил)амид лития, то образуется *E*-енолят лития 15 и далее *Z*-силилацеталь кетена 16. [3,3]-Сигматропная перегруппировка силилацеталей идет при –78°C, причем *E*-силилацеталь 13 дает *эрцитро*-изомер 14, а *Z*-акеталь 16 – соответственно *трео*-изомер 17 (схема 22).

Эти принципы наглядно продемонстрированы на примерах перегруппировки силилацеталей, приготовленных из соответствующих пропионатов фураногликалей (схема 23).⁶⁰

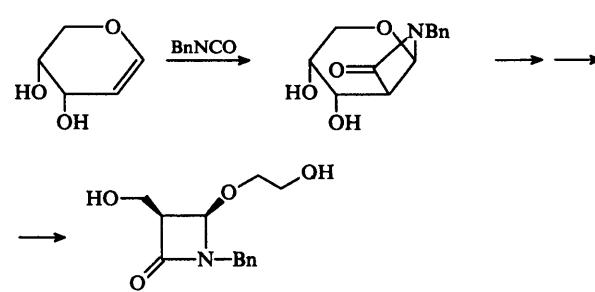
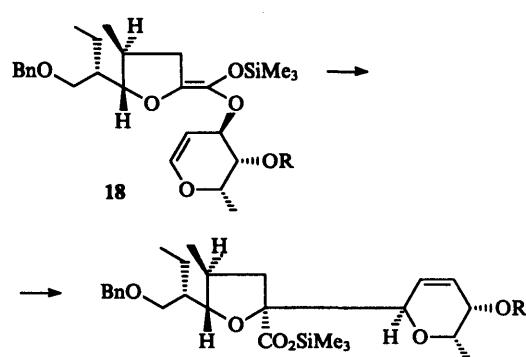
К сожалению, стереоспецифичность образования хирального центра в боковой цепи нарушается для пропионатов пираногликалей. Например, на одной из стадий синтеза стрептолевой кислоты была получена обогащенная α -эпимером (до 86%) смесь С-гликозидов (схема 24).⁶¹



Енолизация эфиров N-бензоиламинокислот типа 19 позволяет осуществить весьма интересное превращение через оксазольный интермедиат 20 (схема 26).⁶³



О синтетических возможностях метода Айленда можно судить на примере перегруппировки сложно построенного силилацетала 18 (схема 25).⁶²



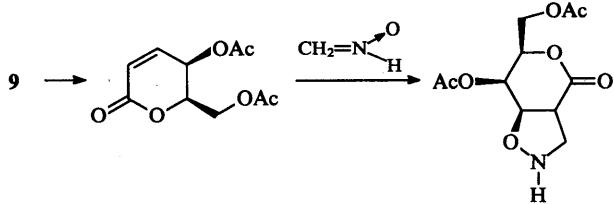
Реакции циклоприсоединения гликалей и их производных нашли свое место в стереоселективном синтезе ряда полезных бициклических синтонов. Так, фотоциклоприсоединение

ацетиlena к производным гликалей по схеме [2 + 2] рассматривается как перспективный путь построения скелета трихоксанана (схема 27).^{64, 65}

Ацил- и сульфонилизоцианаты присоединяются к гликалям под давлением нескольких килобар, давая [2 + 2]-аддукты. Последние были использованы в синтезе 2-карбоксисахаров^{66, 67} и оптически активных β -лактамов (схема 28).⁶⁸

Гликали и их производные, которые являются активными 1,3-диполярофилами, присоединяют нитрилоксиды,⁶⁹ нитроны,⁷⁰ формальдексим (схема 29).⁷¹

Схема 29



Реакцией [4 + 2]-циклоприсоединения гликалей и их производных с диенами были получены хиральные синтоны. Так, при взаимодействии енона 21 с бутадиеном образуется продукт 22, который используют в качестве стартового соединения при построении молекул циклопентаноидов

Схема 30

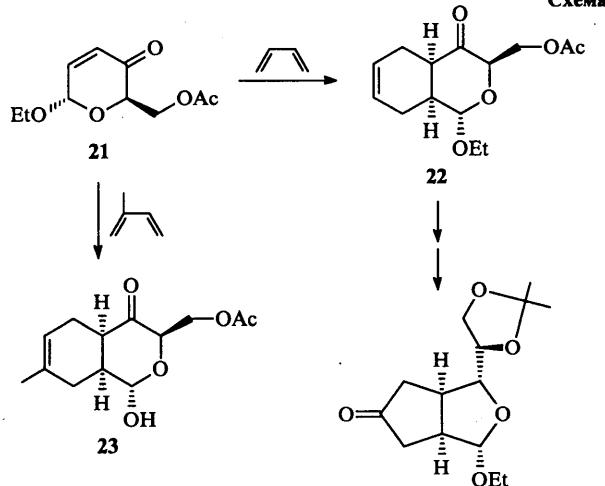
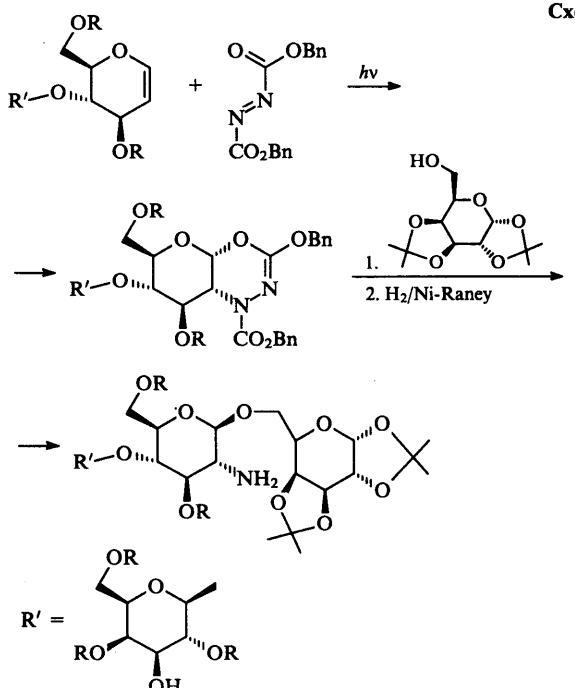


Схема 31

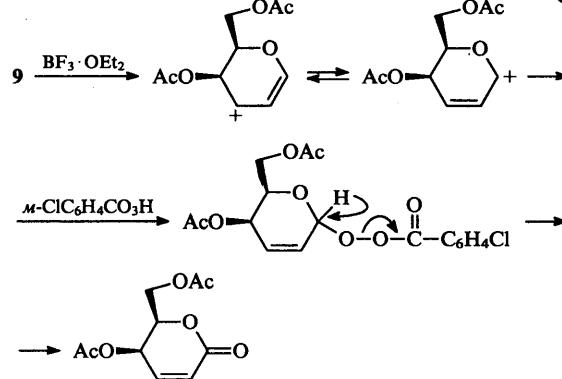


типа брефельдина.⁷² Контролируемая кислотами Льюиса конденсация енона 21 с изопреном позволяет достаточно легко получить соединение 23 (схема 30).⁷³

Большую препаративную ценность представляет подход к синтезу 2-амино-2-дезоксисахаров, разработанный Лебланном и Рокачем.^{74–76} Фотоинициированная реакция гликалей с дифенилазодикарбоксилатом проходит как [4 + 2]-присоединение. Обработка аддуктов спиртами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты дает О-гликозиды, которые после гидрогенолиза превращаются в 2-аминосахара (схема 31).

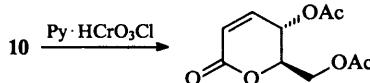
Среди окислительных реакций гликалей обращает на себя внимание одностадийное превращение их в ненасыщенные лактоны под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (см.^{77, 78}). Предложенный механизм окисления показан на схеме 32.

Схема 32



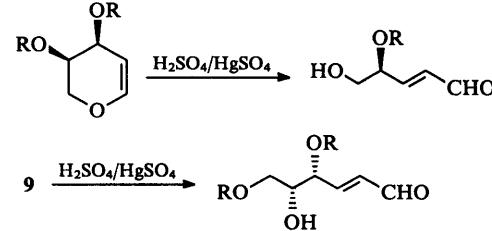
Аналогично протекает окисление гликалей комплексом $\text{Py} \cdot \text{HCrO}_3\text{Cl}$, причем авторы работ^{79, 80} указывают на лучшие выходы лактонов по сравнению с окислением надкислотами (схема 33).

Схема 33



В последнее время в энантиоспецифическом синтезе все чаще используется реакция дециклизации гликалей. Известно несколько методов получения открытых цепей синтонов на основе гликалей. Один из них разработан Перлинным с соавт.^{81, 82} Под действием солей Hg^{2+} в кислой среде ацетаты гликалей превращаются в неполные ацетаты α, β -ненасыщенных гидроксиальдегидов. Согласно данным работ,^{83, 84} аналогично происходит раскрытие цикла бензильовых эфиров гликалей на основе пентоз и гексоз (схема 34).

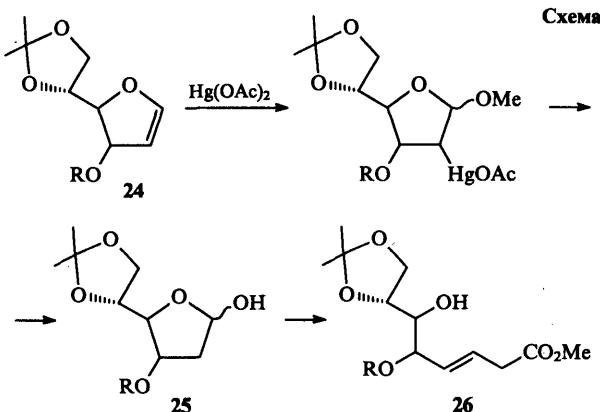
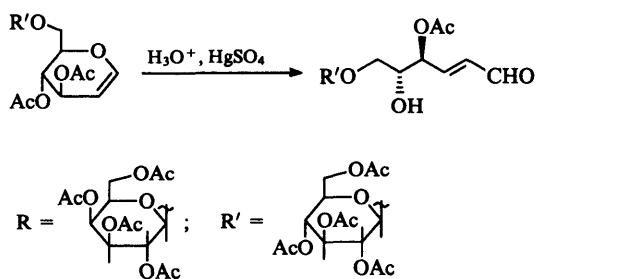
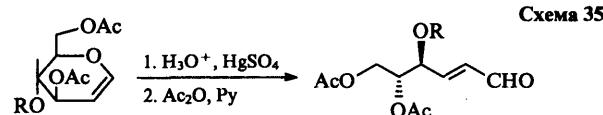
Схема 34



$R = \text{Ac}, \text{Bn}$

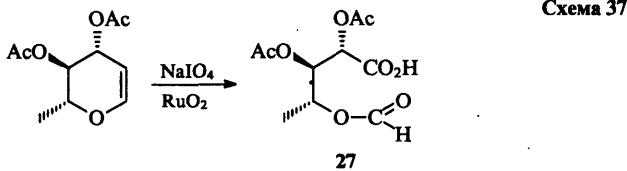
Кислотная дециклизация полных ацетатов гликалей из дисахаридов, катализируемая HgSO_4 , приводит к О-гликозилированным α, β -ненасыщенным ацетоксиальдегидам (схема 35).^{85–88}

Удобный метод дециклизации основан на превращении гликалей в 2-дезоксисахара с последующим их олефинированием. Так, из фураногликаля 24 через стадию метоксимеркурирования был приготовлен 2-дезоксисахар 25, а затем непредельный эфир 26 (схема 36).⁸⁹ Этот подход, вероятно, найдет свое применение в целенаправленном синтезе,

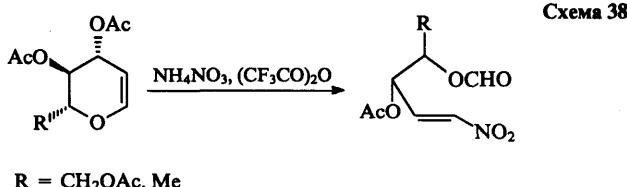


поскольку предложенный недавно метод прямой гидратации гликалей⁹⁰ избавляет от работы с солями ртути.

Окислительная деградация с затрагиванием двойной связи гликалей позволяет получить норп производные. Например, окисление ди-O-ацетил-D-рамналя NaIO_4 , катализированное RuO_2 , привело к эфиру 5-дезоксиарabinовой кислоты 27 (схема 37).⁹¹



Интересное окислительное превращение происходит при обработке гликалей нитратом аммония в трифтогексусном ангидриде (схема 38).⁹²



Как видно из приведенного материала, реакции гликалей отличаются высокой стереоселективностью, а во многих случаях найдены условия для стереоспецифичного проведения реакций. Естественно, что эта особенность гликалей не может не привлекать к ним внимание при выборе синтонов, используемых в целенаправленном энантиоспецифическом синтезе природных соединений.

IV. Гликали в синтезе природных соединений циклического строения и их фрагментов

1. Производные моносахаридов, O- и C-гликозиды

Все большее распространение получают гликали в синтезе редких моно-, ди- и олигосахаридов, а также O-гликозидов с аглионами различных структурных типов. Описываемые ниже примеры убедительно демонстрируют богатые возможности гликального подхода.

Недавно открытые канцеростатические антибиотики ендииновой природы отличаются обилием функциональных групп и неординарностью строения гликозидных фрагментов. Так, эсперамицин содержит трисахаридный фрагмент 28, включающий тио- и аминосахара (схема 39).

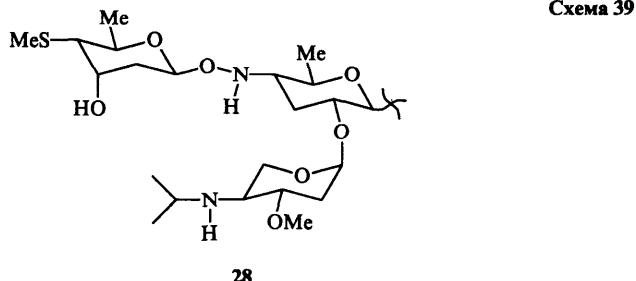
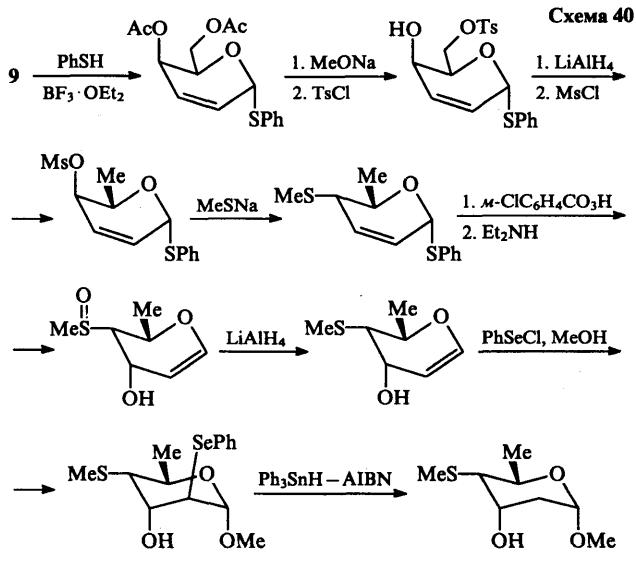


Схема синтеза тиосахара 29, входящего в состав трисахаридного фрагмента антибиотика, реализованная на основе три-O-ацетил-D-галакталя 9, привлекательна стереоспецифичностью всех стадий и двухкратным использованием реагента благодаря двойной связи гликального типа (схема 40).⁹³



AIBN – азо-изо-бутиронитрил

Антибиотики оливомицин и хромомицин в составе трисахаридного фрагмента содержат L-оливомикозу 30. Ее синтез из L-рамналя состоит всего из нескольких стадий (схема 41).⁹⁴

Пилларомицин А – антибиотик с противораковой активностью – содержит дезоксисахар – пилларозу 32, синтез которой осуществлен из гликозида Ферье 31 (схема 42).⁹⁵

В ходе синтеза антибиотика эзомицина 33 из три-O-бензил-D-гликаля было использовано производное виниллития, полученное прямым литированием три-O-бензил-2-фенилсульфоксигалакталя. Реакция с диэтилацеталем глиок-

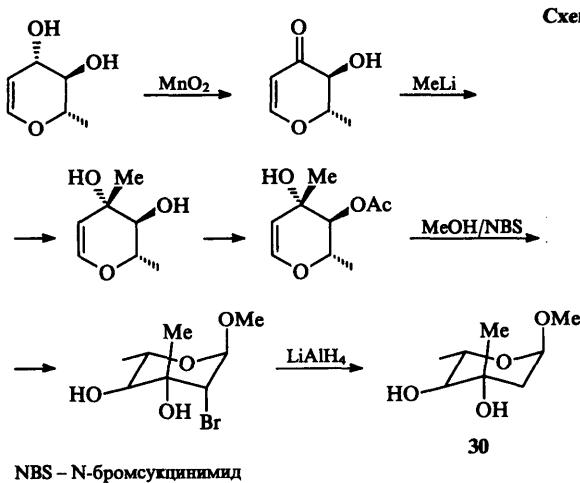


Схема 41

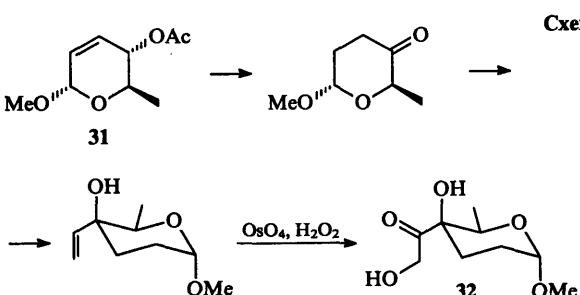
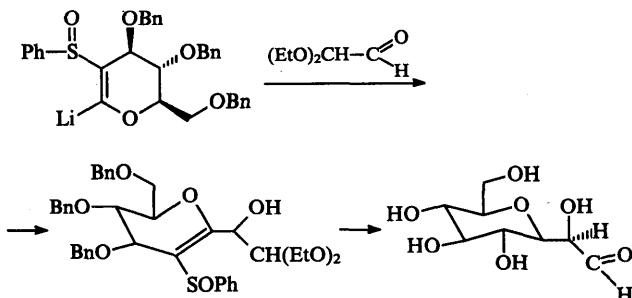
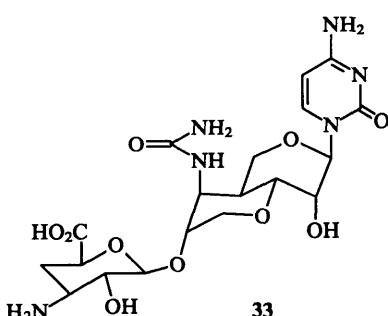


Схема 42

Схема 43



салия прошла гладко с последующим получением в качестве ключевого синтона C-гликозида D-глюкозы (схема 43).⁹⁶

Синтез глюкозиласпарагина 35 осуществлен с использованием эпоксида три-O-бензил-D-глюкаля (схема 44).⁹⁷ Обращает на себя внимание получение индивидуального β -глюкозиламина 34.

Аминосахар голакозамин 36, входящий в молекулы стероидных гликозидов голакуртина и голарозина, синтезирован из три-O-ацетил-D-галакталя 9 (схема 45).⁹⁸

Образование гликозидной связи с помощью N-иодсукцинимида (NIS) с успехом использовано в синтезе бамфлактона 37 (схема 46).⁹⁹

Выделенный из мицелия *Streptomyces* гликозид аллозамидин (45 – его производное) является селективным ингибитором хитиназы. Его синтез представляет весьма характерный пример реализации разносторонней реакционной способности гликалей. Тиогликозид 38 через стадии окисления в сульфоксид и далее сульфоксидной перегруппировки был превращен в ключевой синтон 39. Его реакция с N-дигромбензолсульфамидом дает сульфамидобромид 40, легко конденсирующийся с калиевым алкоголятом гликаля 41.

Повторная реакция соединения 42 с дигромбензолсульфамидом и конденсация продукта 43 с калиевым алкоголятом агликона 44 позволили получить целевой гликозид 45 (схема 47).¹⁰⁰

Дисахарид 46, входящий в структуру гептасахарида ортозомицина, был получен из гликаля глюкуроновой кислоты (схема 48).¹⁰¹

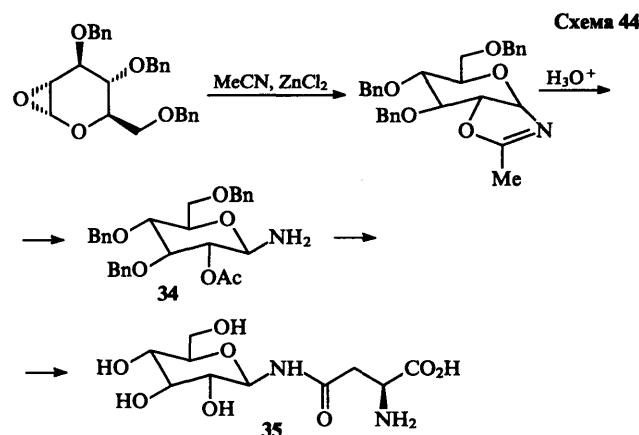


Схема 44

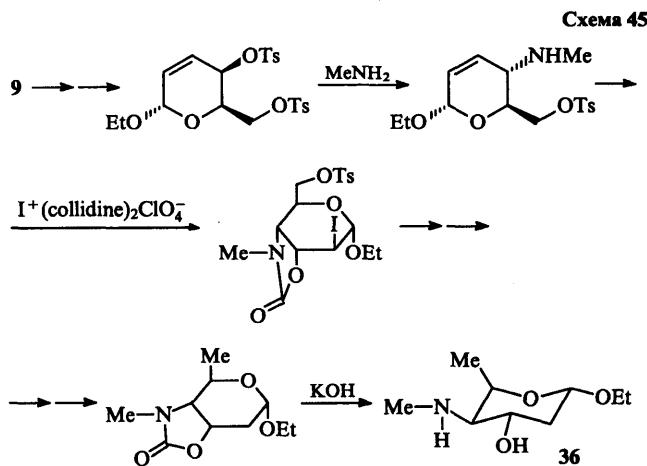


Схема 45

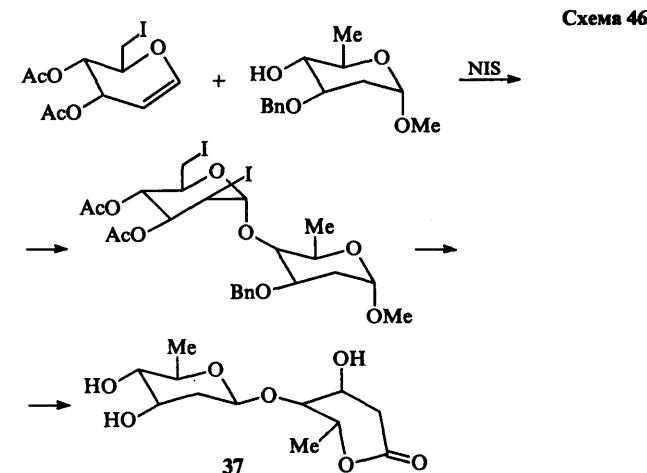
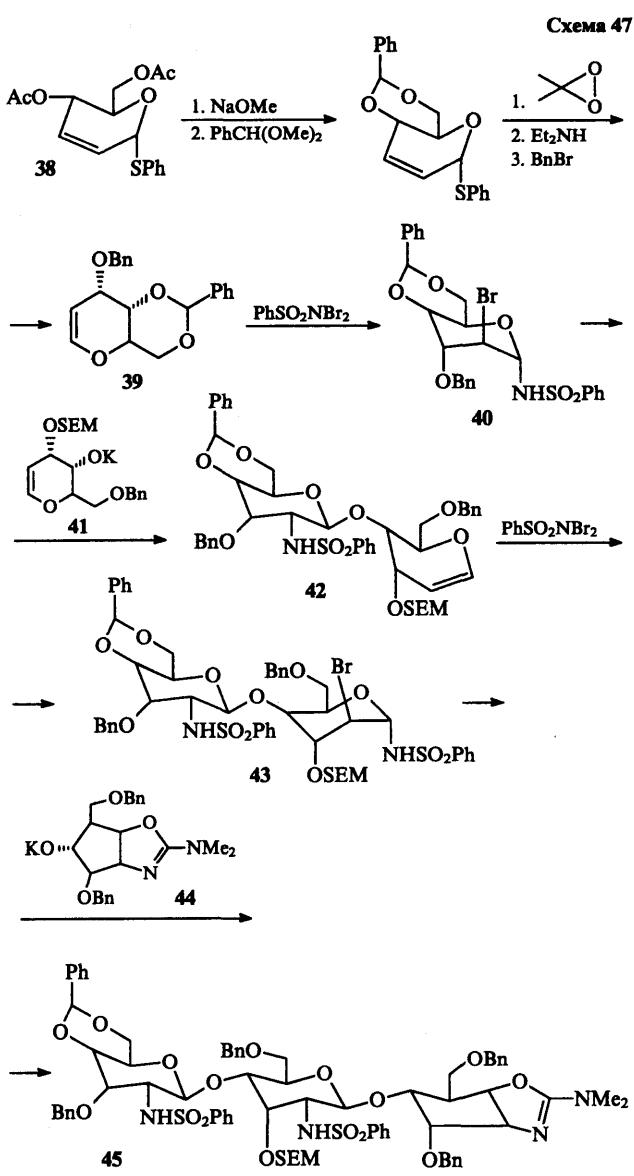
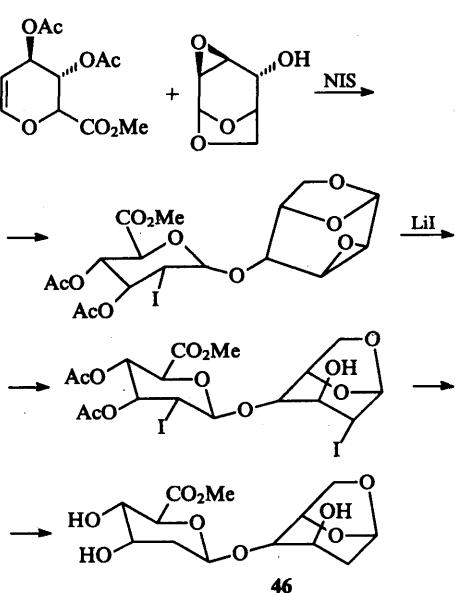


Схема 46



SEM – β -(триметилсилил)этоксиметил



Папулакандин **50** относится к числу перспективных фунгистатиков. В синтезе гликозидной части его молекулы примечательными стадиями являются кросс-сочетание оловоорганического производного глюкаля **47** с арилбромидом **48** и окисление C-арилглюкаля **49** диметиленоксигеном (схема 49).¹⁰²

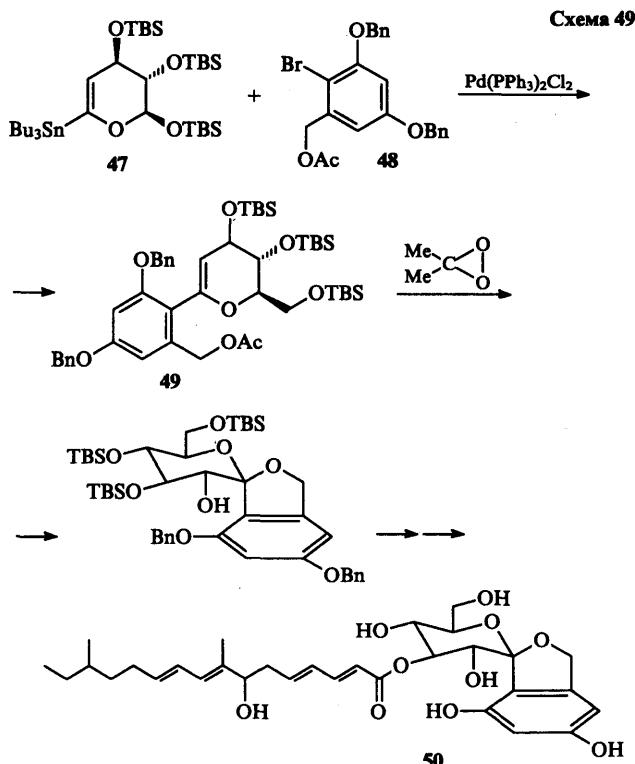
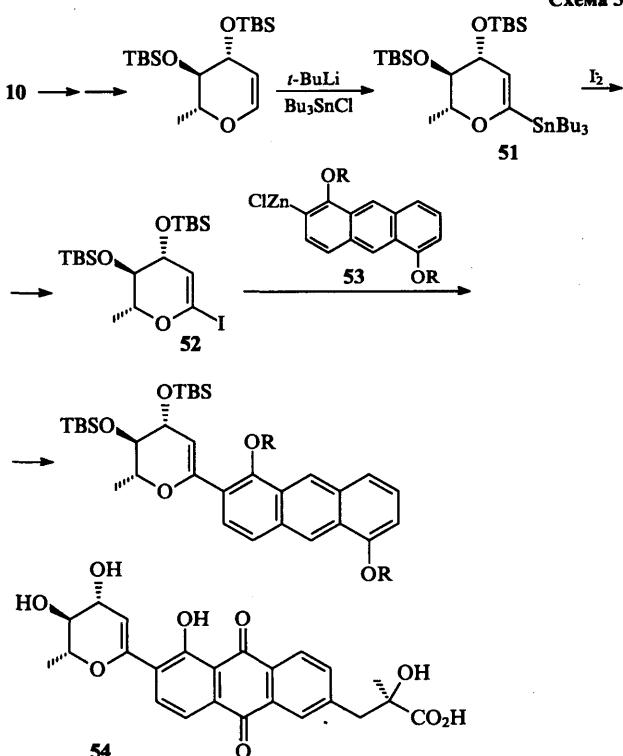


Схема 50

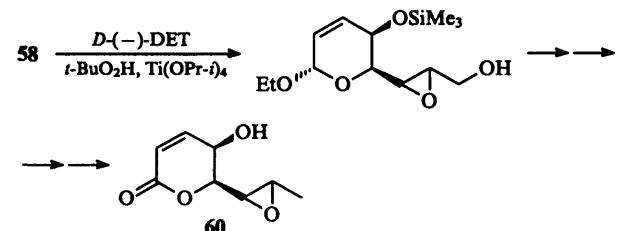
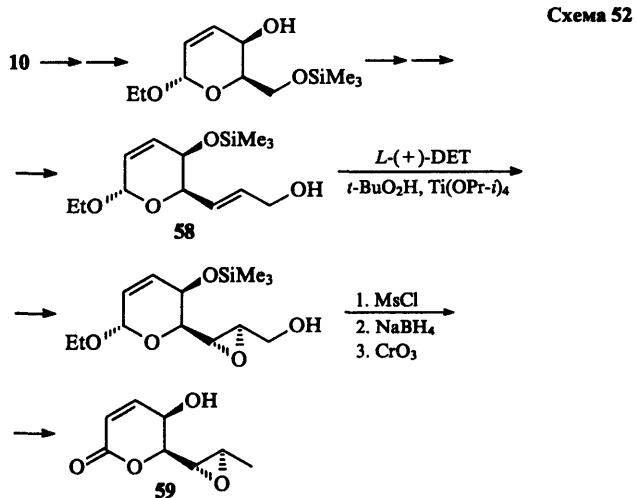
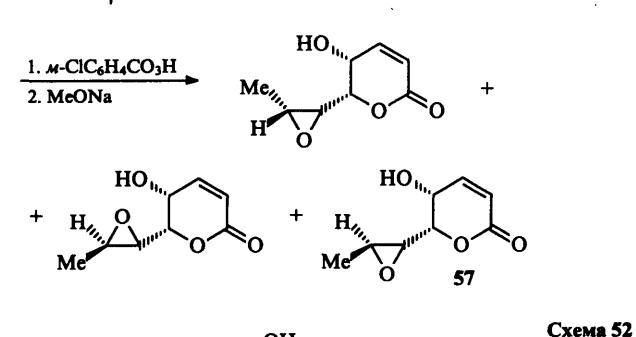
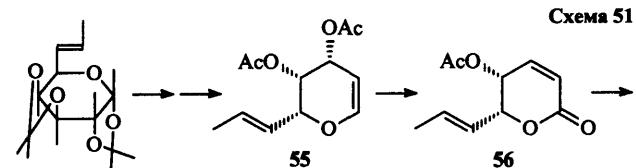


Для синтеза винеомиценона B₂ **54** предложено использовать три-O-ацетил-D-глюкалль **10**, превращенный в четыре стадии в оловоорганическое производное **51** и затем в винилиодид **52**. Ключевая стадия – сочетание соединения **52** с цинкарилом **53** – катализируется комплексом палладия (схема 50).¹⁰³

2. Синтез природных соединений, содержащих гидропирановый фрагмент

Соединения, содержащие гидропирановый фрагмент, довольно широко распространены в природе. Полный синтез многих из них представляет достаточно сложную задачу и сам по себе интересен как этап развития энантиоспецифического синтеза соединений с большим числом хиральных центров. Применение гликалей позволяет приготовить синтоны, содержащие до пяти хиральных центров определенной конфигурации. Следует отметить, что среди природных гидропиранов все чаще обнаруживаются соединения, сочетающие высокую биологическую активность с относительной простотой структуры, что делает их синтез интересным в практическом отношении.

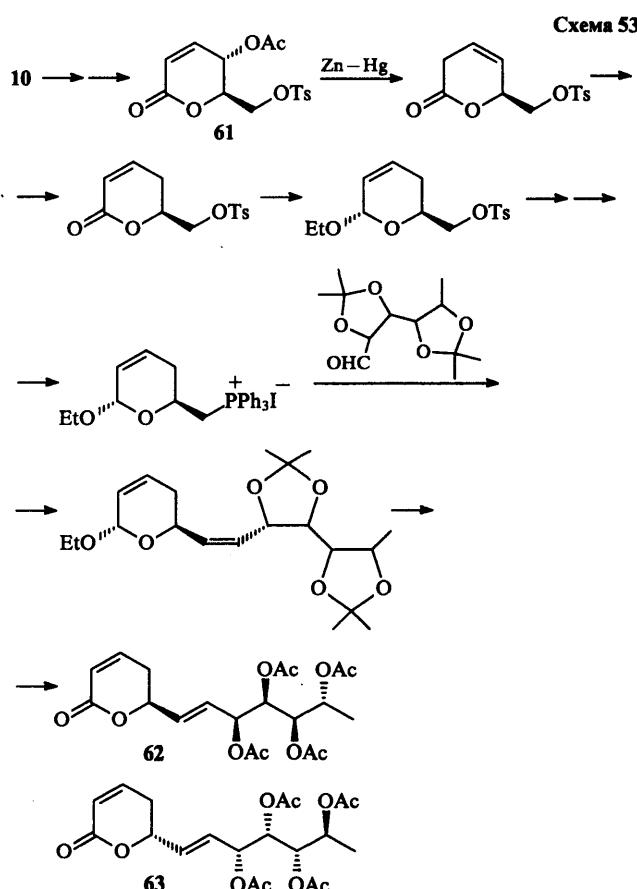
Так, синтезу дигидропиранового антибиотика асперлина, обладающего канцеростатической активностью, посвящен ряд работ. *D*-Энantiомер асперлина 57 получен из модифицированного галакталя 55 (схема 51).⁷



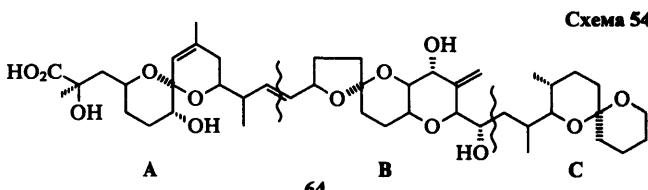
DET – диэтилтартрат

В этой схеме слабым местом является стадия нестереоспецифичного эпоксидирования предшественника 56. Вальверде с соавт.¹⁰⁴ удалось синтезировать изомеры *6R,7S*-59 и *6S,7R*-60 асперлина с высокой оптической чистотой путем асимметрического эпоксидирования аллильного спирта 58, полученного из три-О-ацетил-*D*-глюкаля 10 (схема 52).

Анамарин 63, выделенный из растения рода *Hypxis*, имеет *R*-конфигурацию в пираноидном кольце и необычное α-глюкостроение С(6)-боковой цепи. Синтез энантиомерного ему (–)-анамарина 62 осуществлен из непредельного лактона 61, полученного из три-О-ацетил-*D*-глюкаля 10 (схема 53).¹⁰⁵



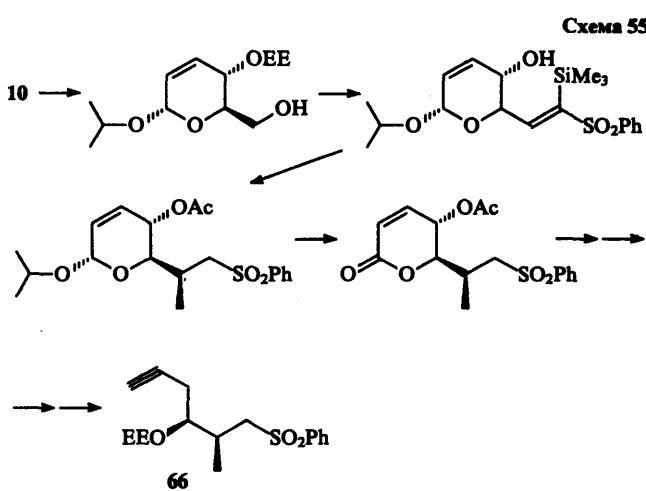
Окадаевую кислоту 64, выделенную из морских губок *Halichondria okadai*, относят к числу особо сложных объектов тотального синтеза (схема 54).



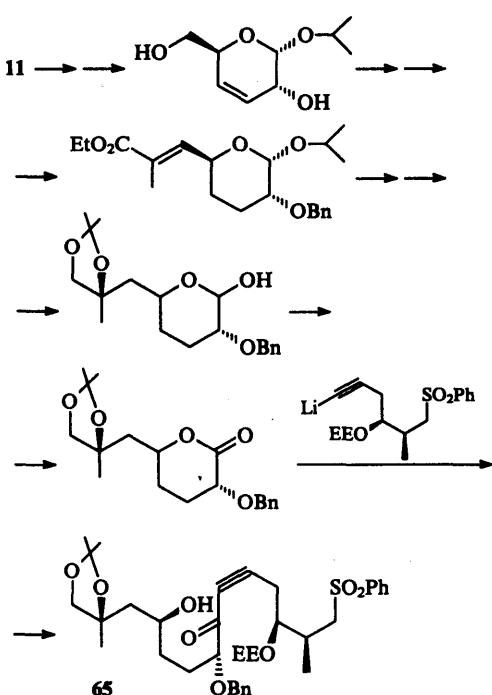
Исобе с соавт. в серии блестящих работ^{106–109} описал получение фрагментов А, В, С молекулы токсина.

Синтез фрагмента А (65) предусматривает получение двух синтонов на основе три-О-ацетил-*D*-глюкаля 10 и тетра-О-ацетил-2-гидрокси-*D*-глюкаля 11. Как видно из схемы 55, конфигурация углеродного атома, содержащего метильную группу, в молекуле целевого ацетиленового сульфона 66 задается в соответствии с ориентирующим эффектом кислородных функций при 1,4-присоединении диметилкупрата лития к кремнийсодержащему непредельному сульфону.

Ключевая стадия синтеза фрагмента А представляет собой реакцию литиевого производного ацетиленового суль-

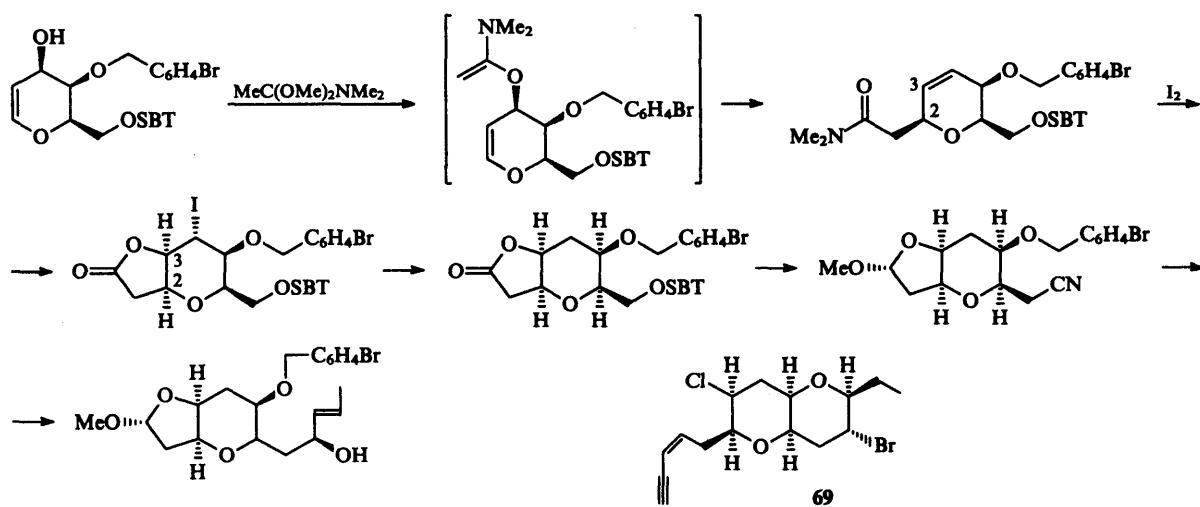


$$\text{EE} = \text{EtOC}_2\text{H}_4$$

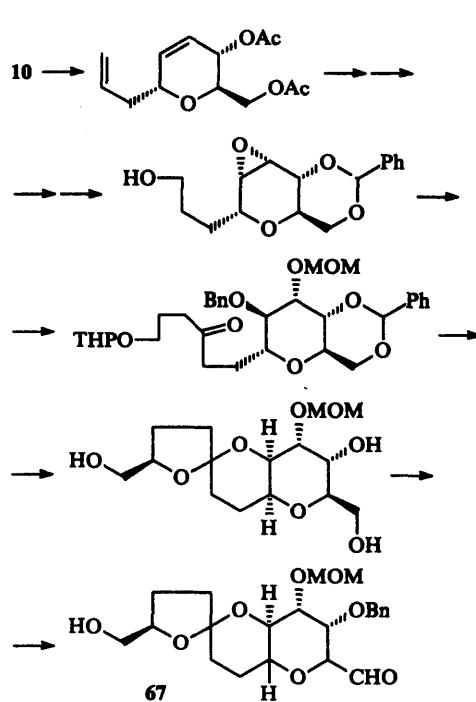


фона с лактоном, полученным из тетра-*O*-ацетил-2-гидрокси-*D*-глюказа **11** (схема 56).¹⁰⁶

Построение сегмента В (67) начинается реакцией три-О-ацетил-D-глюкоза 10 с аллилтритриметилсиланом. На схеме 57 представлены звеньевые стадии этого синтеза.¹⁰⁷

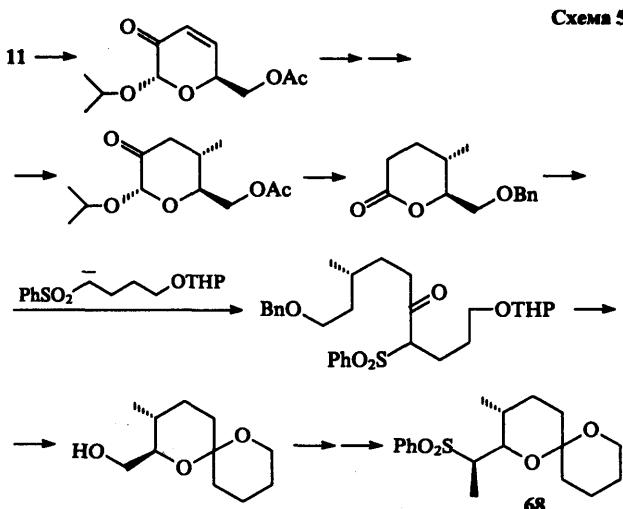


Scheme 56



MOM = MeOCH₂

Схема 58



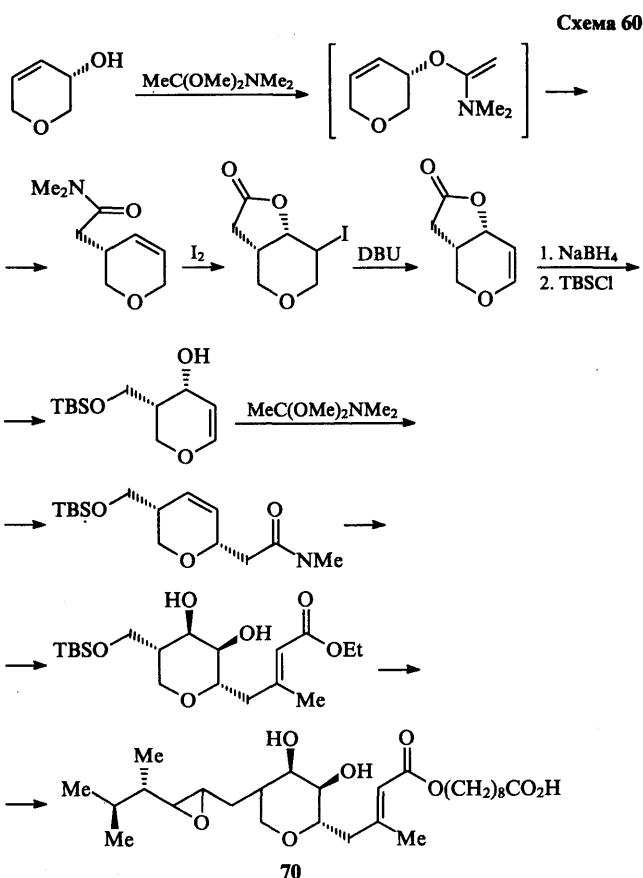
THP – тетрагидропиран-2-ил

Схема 59

Синтез сравнительно простого сегмента С (68) также основан на превращениях 2-ацетоксиглюкаля 11 (схема 58).^{108, 109}

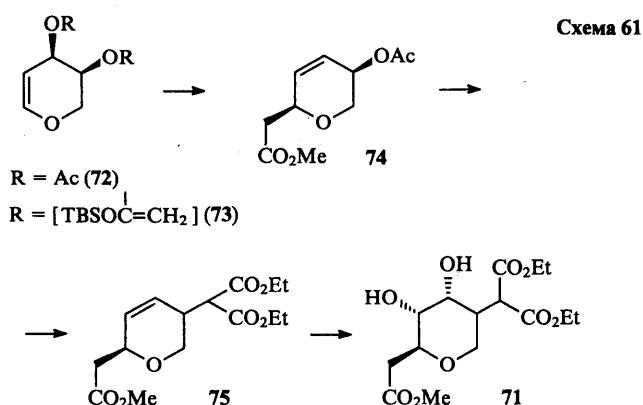
Пиранопираны 3E- и 3Z-дактомелины **69**, выделенные из морского зайца *Aplysia dactylomela*, обнаружили ценную биологическую активность. Создание хиральных центров при C(2) и C(3) достигается энантиоспецифичными стадиями кляйзеновской перегруппировки с участием диметилацетала N,N-диметилацетамида и иодлактонизации, включенными в схему синтеза дактомелинов (схема 59).¹¹⁰

Перегруппировка Кляйзена производных гликалей дважды была использована при реализации схемы синтеза псевдомоновой кислоты 70 (схема 60).¹¹¹



DBU – 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундец-5-ен

Короткий путь к ключевому хициальному интермедиату 71, необходимому для синтеза псевдомоновой кислоты, предложен авторами работы.¹¹² В качестве исходного хиального соединения использован ди-О-ацетил-*L*-арabinаль 72, превращенный путем перегруппировки бискетенсиллацетала 73 в соединение 74 и далее в эфир 75 (схема 61).



Описано применение перегрупировки Кляйзена в приложении к синтезу антибиотиков гидропиранового типа: ласалоцида, тирандомицина⁷ и моненсина.¹¹³ В синтезе последнего был отмечен поразительно высокий выход соединения 76 при перегрупировке эфира 77, построенного из двух фураноидных фрагментов.¹¹⁴ В результате этого превращения удалось получить один из ключевых блоков 78, необходимый для построения молекулы моненсина (схема 62).

Схема 62

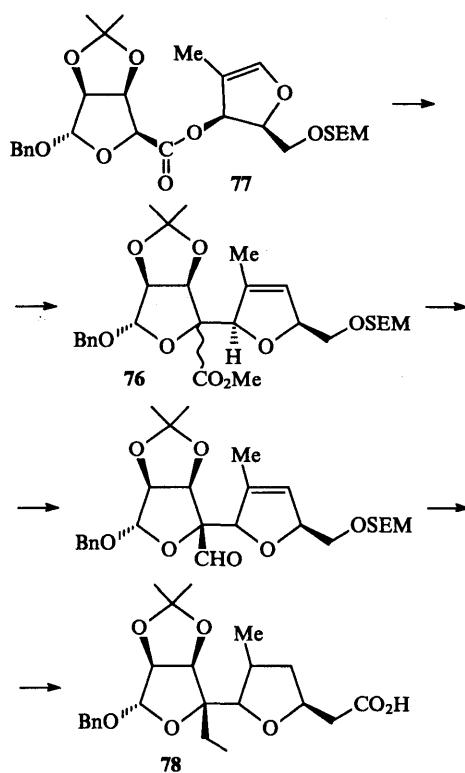
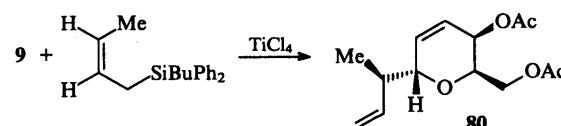
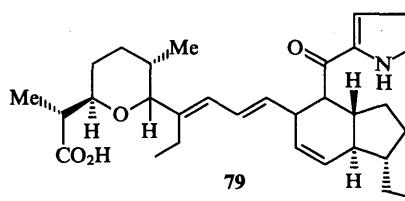


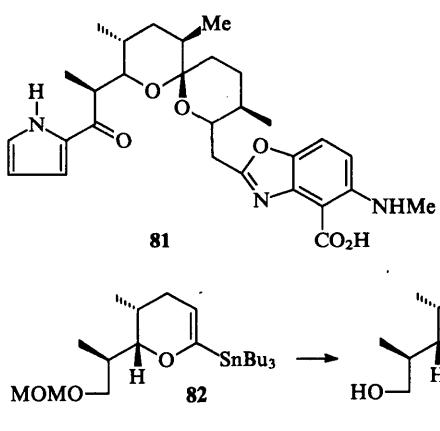
Схема 63



Для синтеза ионофора кальцимицина **81** использовано одновоорганическое производное гликаля **82** (схема 64).²⁴

Стратегия синтеза спирокетального блока **83** инсектицида авермектина **84** включает реакцию три-*O*-пиволовил-*D*-глюкали с *Z*-кrottитрифенилсиланом и [4 + 2]-присоединение так называемого диена Данишевского к альдегиду **85** (схема 65).^{116–118}

Один из самых сильных природных токсинов – бреветоксин **86** – представляет чрезвычайно сложный объект для полного синтеза. АВС-Фрагмент **87** его структуры удалось



синтезировать из $(2R,3S,6R)$ -6-аллил-3,6-дигидро-3-гидрокси-2-оксиметил-2Н-пирана **88** – продукта сочетания три-O-ацетил-D-глюкаля **10** с аллилтриметилсиланом (схема 66).^{119, 120}

Замещенный дигидрокси-2Н-пиран **88** и его эпоксид **89** использованы также в качестве базовых соединений в синтезе $(8R,9R,11S,12R,15R,5Z,13E)$ -9,11,15-тригидрокси-8,12-окси-5,13-эйкозадиеновой кислоты **90** – стереоизомера природного метаболита арахидоновой кислоты (схема 67).¹²¹

Стереоспецифичная реакция модифицированных гликолов **91** и **92** с аллилтриметилсиланом послужила ключевым превращением для получения ненасыщенных гидроксикарбоновых кислот **93**–**95** – структурных аналогов арахидоновой кислоты (схема 68).^{122, 123}

Новые хиальные строительные блоки, перспективные для синтеза оксоаналогов циклических метаболитов арахидоновой кислоты, получены сочетанием енолсилиловых эфиров с три-O-ацетил-D-глюкалем **10** (схема 69).¹²⁴

Гекса-O-ацетил-D-лакталь под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ гладко реагирует как с аллилсиланами, так и с силоксанафирами, давая блоки, пригодные для синтеза гликозилированных производных гидропирана (схема 70).¹²⁵

Соединение **96**, синтез которого из ксиала доста точно прост, обладает способностью ингибировать биосинтез лейкотриена D₄ (схема 71).¹²⁶

Схема 64

Схема 65

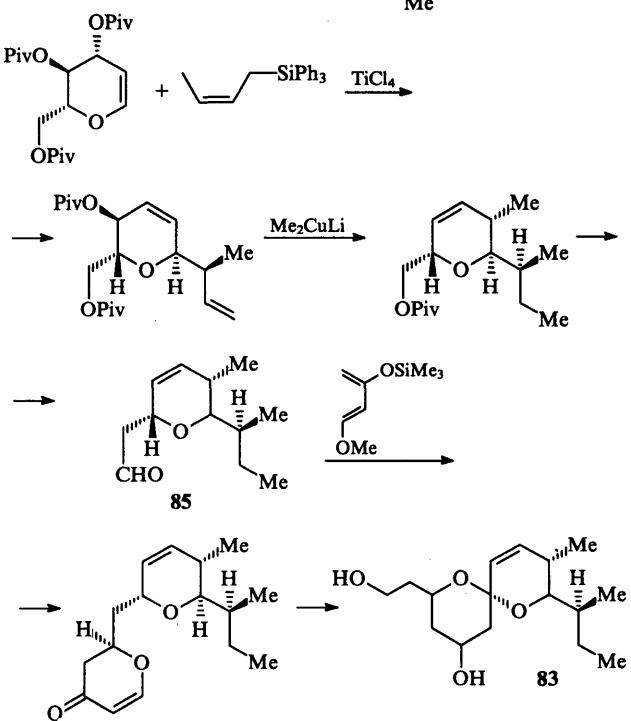
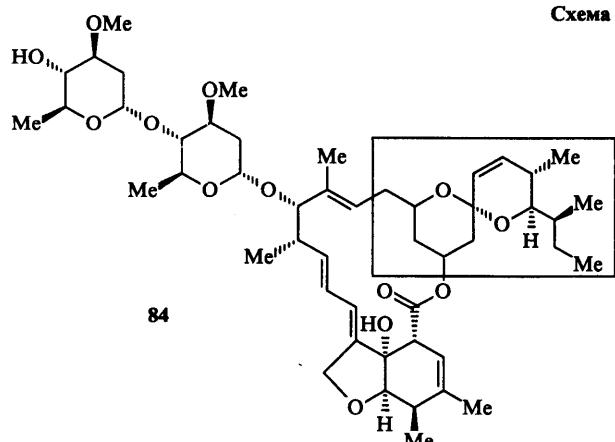
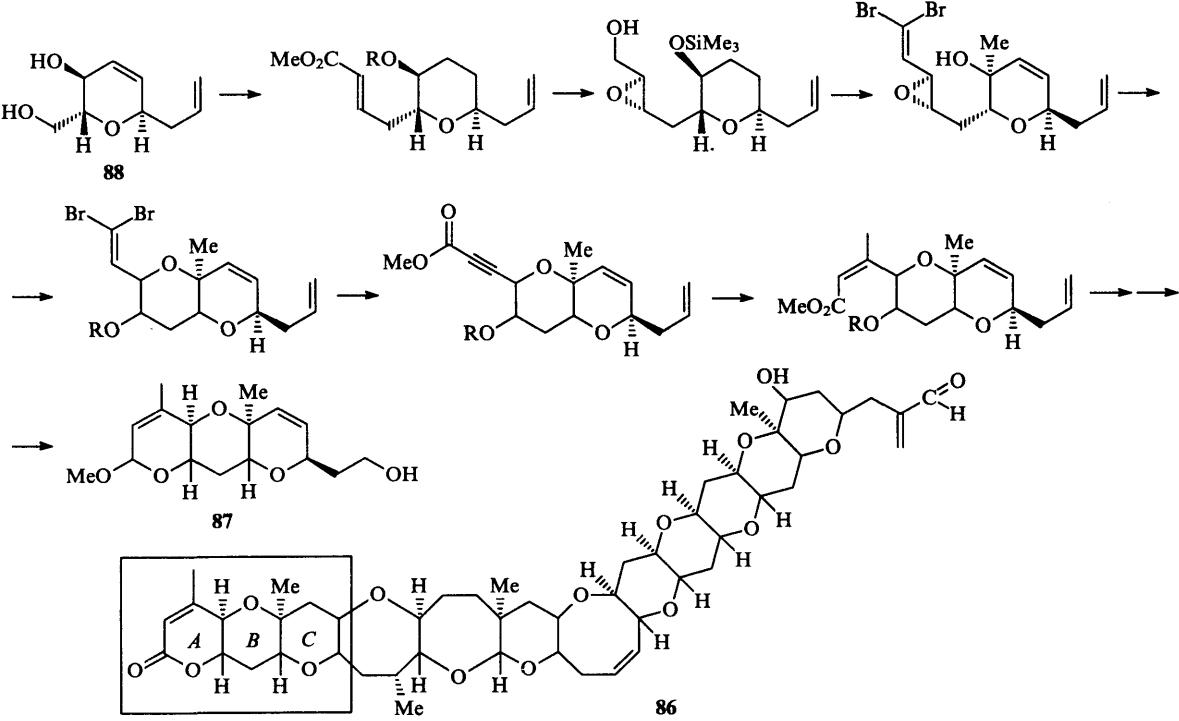
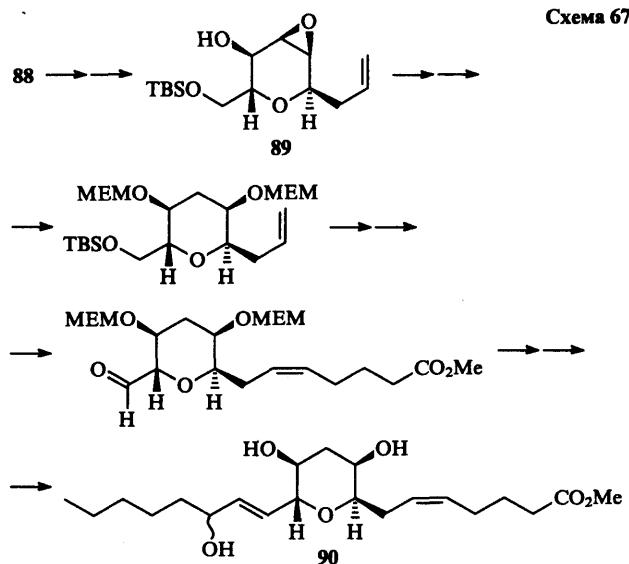
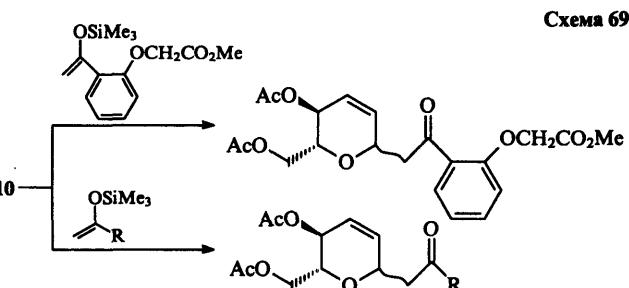
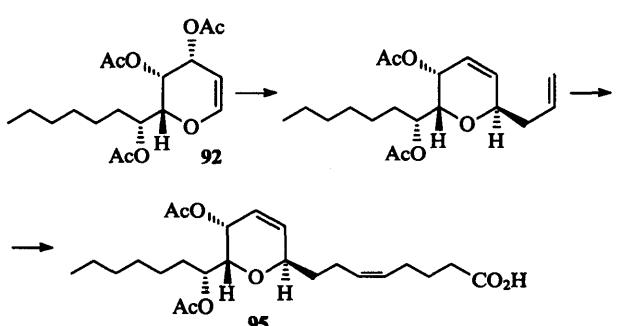
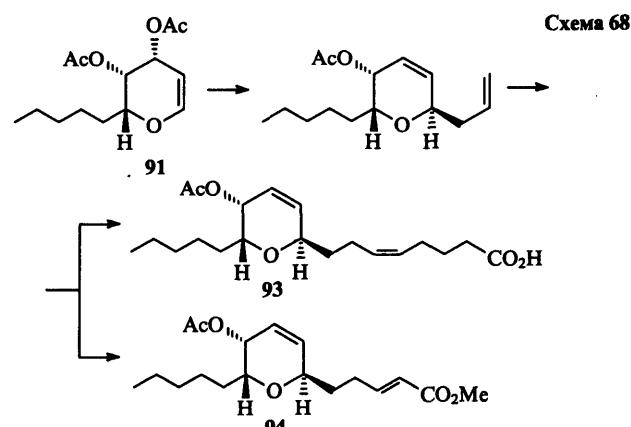


Схема 66





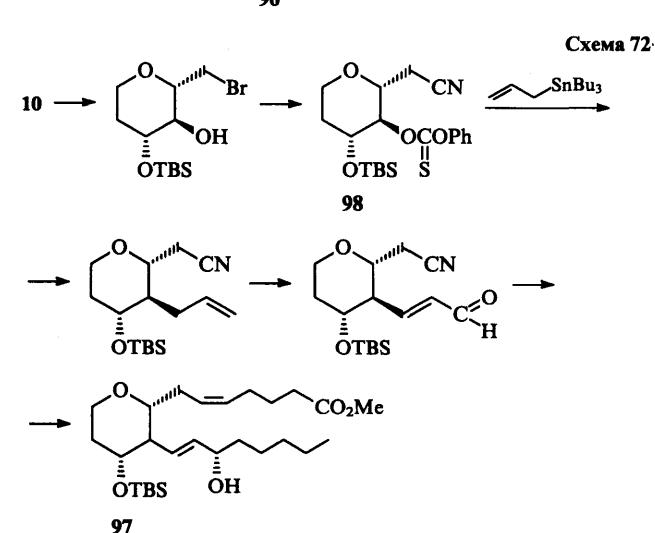
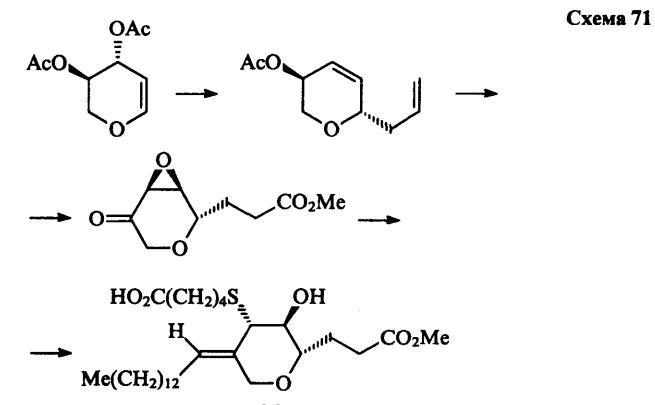
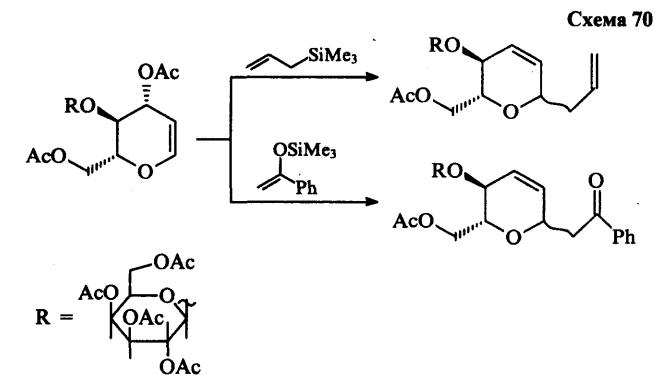
MEM = MeOC₂H₄OCH₂



Аналогичное превращение три-O-ацетил-D-глюкаля 10 использовано при построении молекулы 6-кетопростаноида 99 (схема 73).¹²⁸

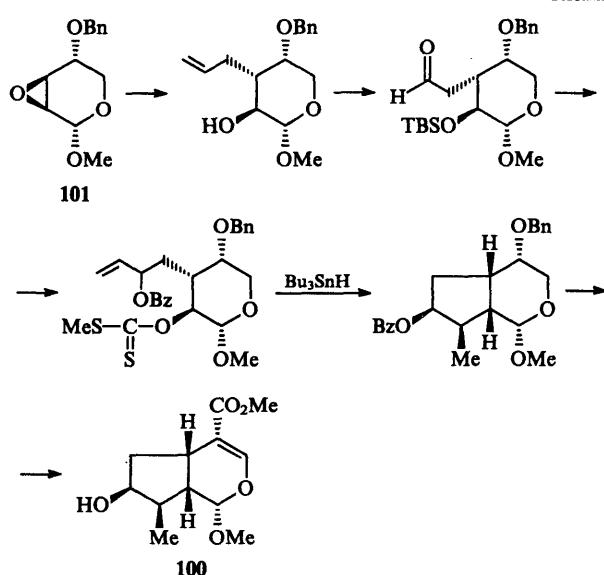
Разнообразные подходы были применены при реализации схем синтеза гидропирановых фрагментов ряда природных соединений.

Так, в схеме синтеза α -О-метиллоганина 100, в которой начальным продуктом является соединение 101, следует отметить стадию свободнорадикальной циклизации, дающую цикlopентановый фрагмент с четырьмя хиральными центрами со строго определенной конфигурацией для каждого из них (схема 74).¹²⁹

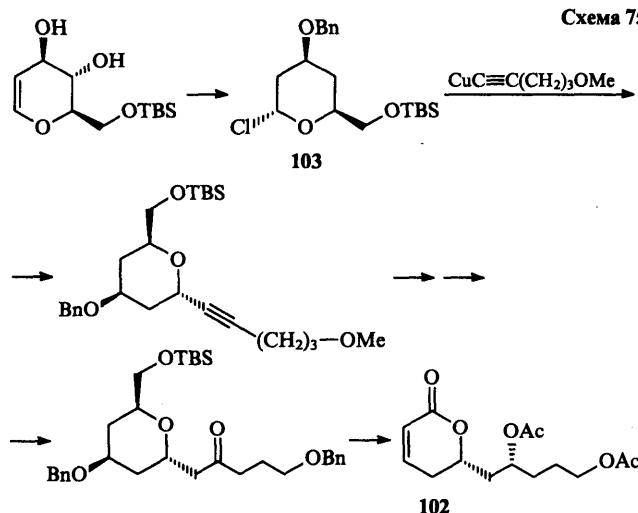


R = (CH₂)_nCO₂Me

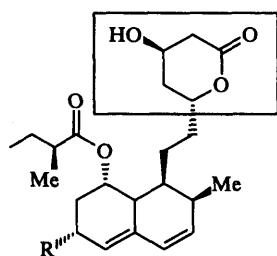
Ключевой стадией в схеме синтеза тетрагидропиранового аналога простагландин F_{2 α} 97 из три-O-ацетил-D-глюкаля 10 является свободнорадикальное аллилирование промежуточного фенилтиокарбоната 98 действием аллилтрибутилолова (схема 72).¹²⁷



Один из фрагментов 102 молекулы антибиотика нистатина получен сочетанием ацетиленода меди с хлорпроизводным 103, приготовленным из моносилилового эфира D-глюкаля (схема 75).¹³⁰



В последнее десятилетие большое внимание уделяется синтезу мевинойдов – веществ, ингибирующих биосинтез холестерина. Описаны аналоги, имеющие коммерческое значение как лекарственные средства, понижающие содержание холестерина в крови. Важным элементом структуры компактина 104 и мевинолина 105, равно как и их структурных аналогов, является пираноидный лактонный фрагмент, синтез которого вызывает значительный интерес (схема 76).



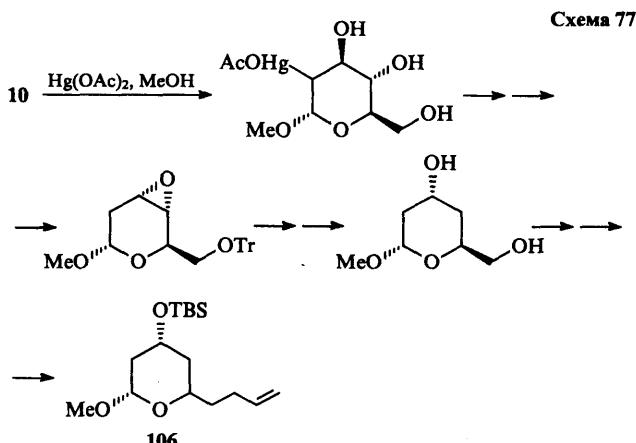
R = H (104), R = Me (105)

Один из подходов к синтезу лактонного фрагмента 106 молекулы (+)-компактина предусматривает ^{131}I метоксимер-

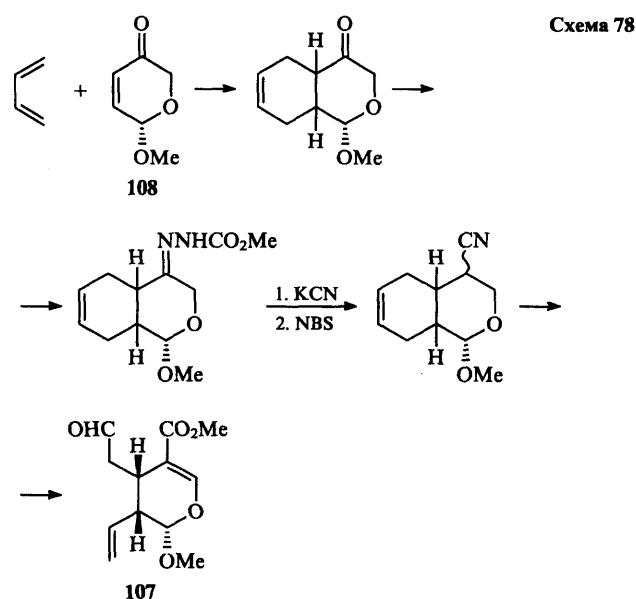
Схема 76

EXEMA 74

курирование исходного три-О-ацетил-*D*-глюкаля 10 с последующими трансформациями промежуточного эпоксида согласно схеме 77.

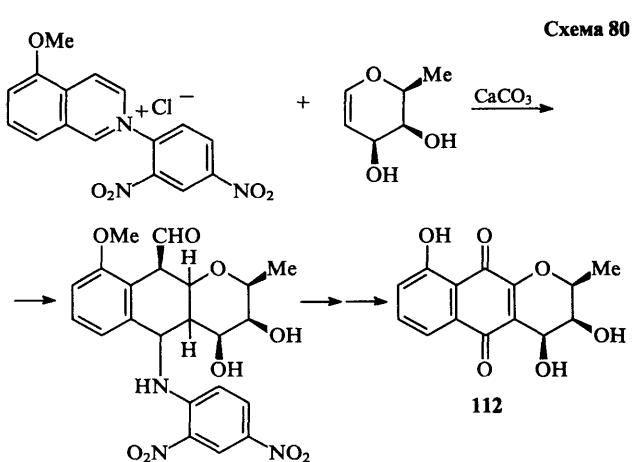
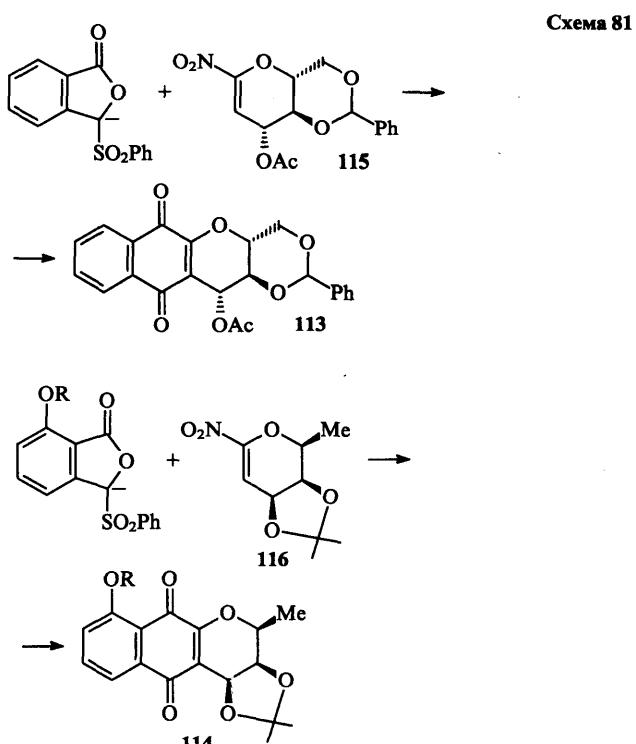
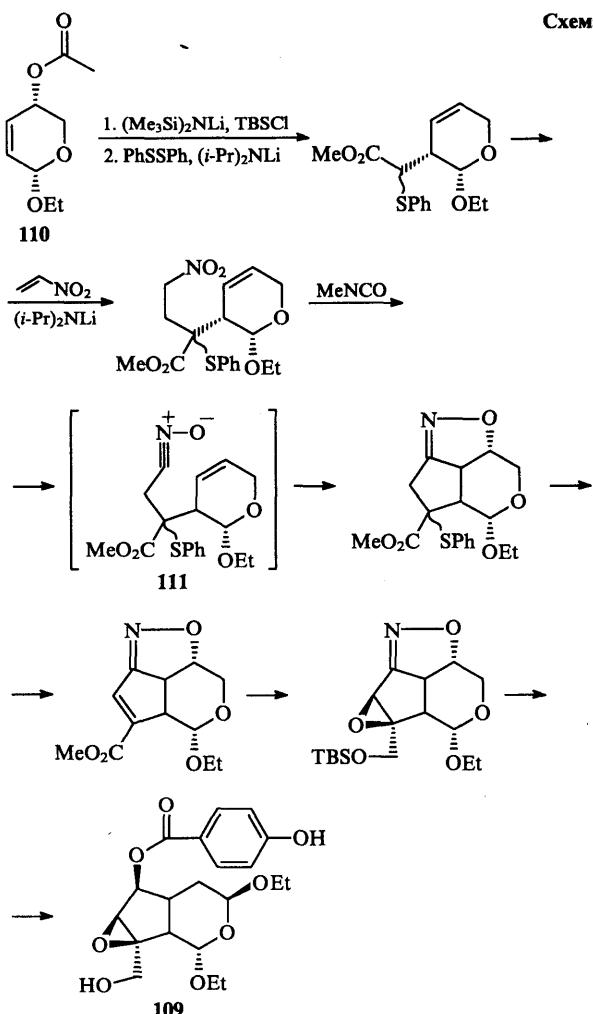


Реакции [4 + 2]- и [3 + 2]-циклоприсоединения с участием гликалей и их производных послужили ключевыми превращениями в синтезе ряда полициклических природных соединений, содержащих гидропирановый фрагмент. Так, агликон иридоида секологанина **107** получен на основе взаимодействия метоксиенона **108** с бутадиеном (схема 78).¹³²



Бициклические иридоиды представляют собой интересную с практической точки зрения группу природных соединений. Среди них обнаружены вещества с антилейкемическим и антимикробным действием. Характерный циклопентанопирановый скелет иридоидов определяет подходы к их синтезу, базирующиеся на использовании углеводов. Специонин 109 рассматривается в качестве перспективного антифиданта. Многостадийная схема его синтеза включает такие реакции, как перегруппировка Айленда – Кляйзена *E*-кетенсилилацетала из производного *D*-ксилала 110 и диполярное [3 + 2]-присоединение окиси нитрила 111, обеспечивающие стереоспецифичное построение полифункционального циклопентанового кольца (схема 79).^{133, 134}

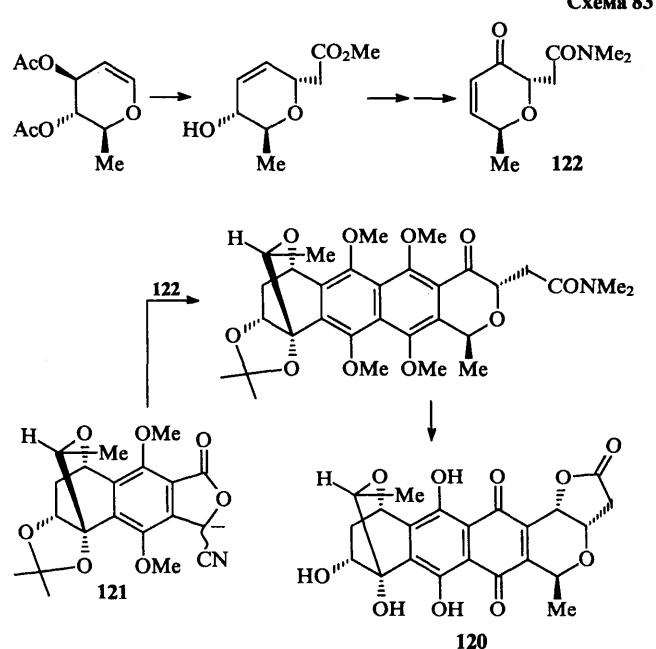
Генерирование хинодиметанов из солей изохинолина открывает широкие возможности для синтеза полициклических структур на основе реакции [4 + 2]-присоединения. В схеме 80 синтеза грибного метаболита криптоспорина 112, активного против грам-положительных бактерий, упомянутая реакция является ключевой.¹³⁵



Реакция гликалей с анионом арилсульфонил- или цианфталидов, формально являющаяся [4 + 2]-присоединением, нашла применение в синтезе природных метаболитов хиннового типа. В частности, производные 113 и 114 упомянутого выше криптоспорина получены на основе реакции с нитрогликалями 115, 116 (схема 81).¹³⁶

Наноомицин 117 и его природный стереоизомер калафунгин 118 привлекли внимание высокой antimикробной и противораковой активностью. Японские исследователи разработали их синтез, базирующийся на реакции фенилсульфонилметоксифталида с метоксиеноном 119, приготовленным из L-рамналя (схема 82).¹³⁷

Схема 83 синтеза антибиотика гранатиина 120 включает стадию конденсации цианфталида 121 с кетоамидом 122, полученным из ди-O-ацетил-D-рамналя.¹³⁸



3. Синтез азотсодержащих соединений

Использование гликалей в синтезе азотсодержащих природных соединений охватывает пока что небольшое число примеров. Однако описанные в литературе схемы достаточно интересны и демонстрируют новые возможности химии гликалей.

Антибиотик негамицин 123 относится к числу редко встречающихся в природе производных гидразина. Его синтез из гликаля *D*-галактуроновой кислоты включает более десяти стадий,¹³⁹ часть из которых приведена на схеме 84.

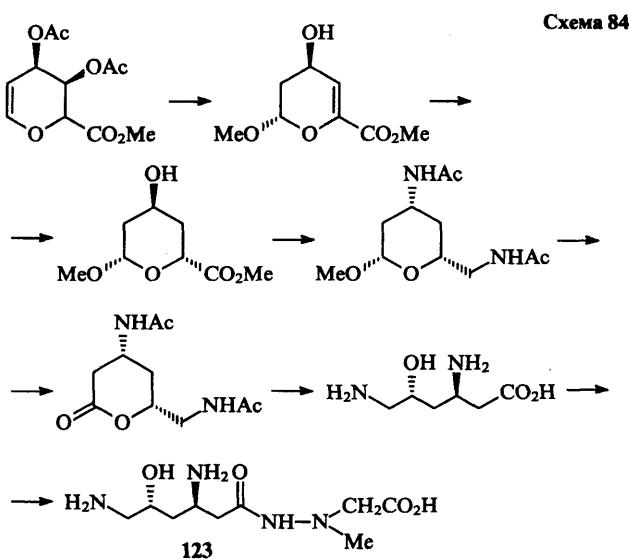
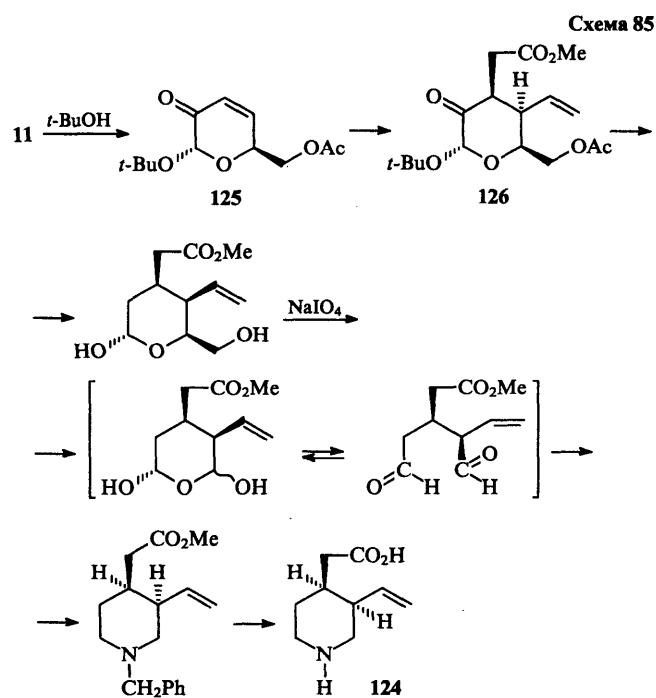
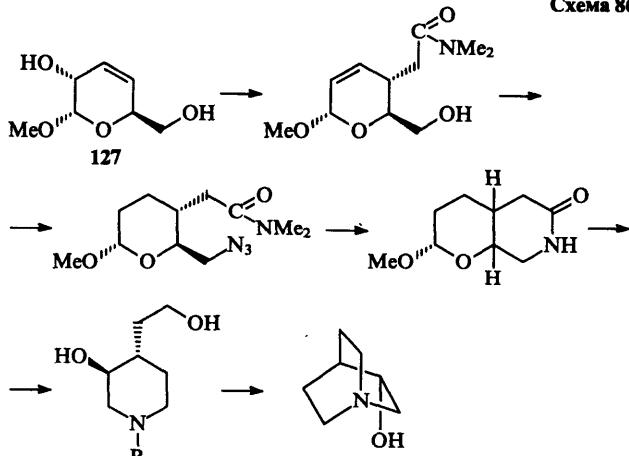


Схема 85 синтеза мерохинена 124 из тетра-*O*-ацетил-2-гидрокси-*D*-глюкаля 11 включает стереоспецифичную стадию превращения енона 125 в кетоэфир 126, заключающуюся в 1,4-присоединении винилкупратного реагента и алкилировании енолята метилбромоацетатом.¹⁴⁰



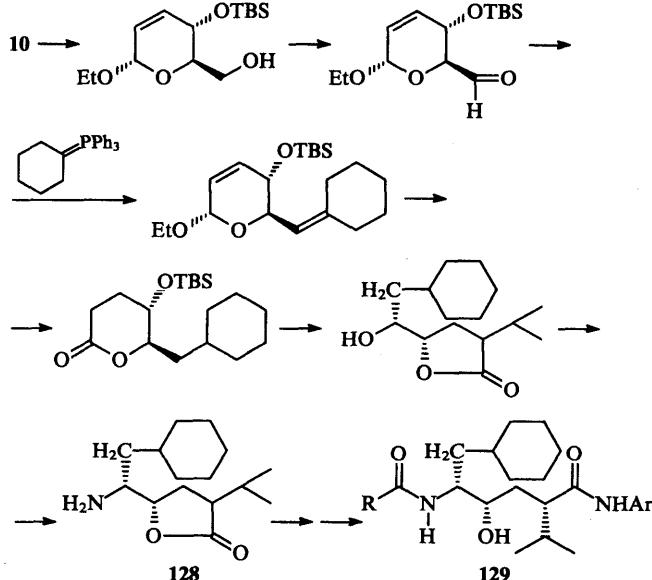
Хинуклидиновый фрагмент входит в структуру целого ряда важных алкалоидов. Один из подходов к синтезу оптически активных хинуклидинов основан на использовании производного *D*-глюкоза 127 (схема 86).

Схема 86



Ингибиторы ренина, относящиеся к группе низкомолекулярных пептидов, рассматриваются как высокоеффективные антигипертензивные средства. Синтез аминолактона 128, представляющего собой ключевой блок-сигнон для построения пептидов типа 129, осуществлен из три-O-ацетил-D-глюкоза 10 (схема 87).¹⁴²

Схема 87

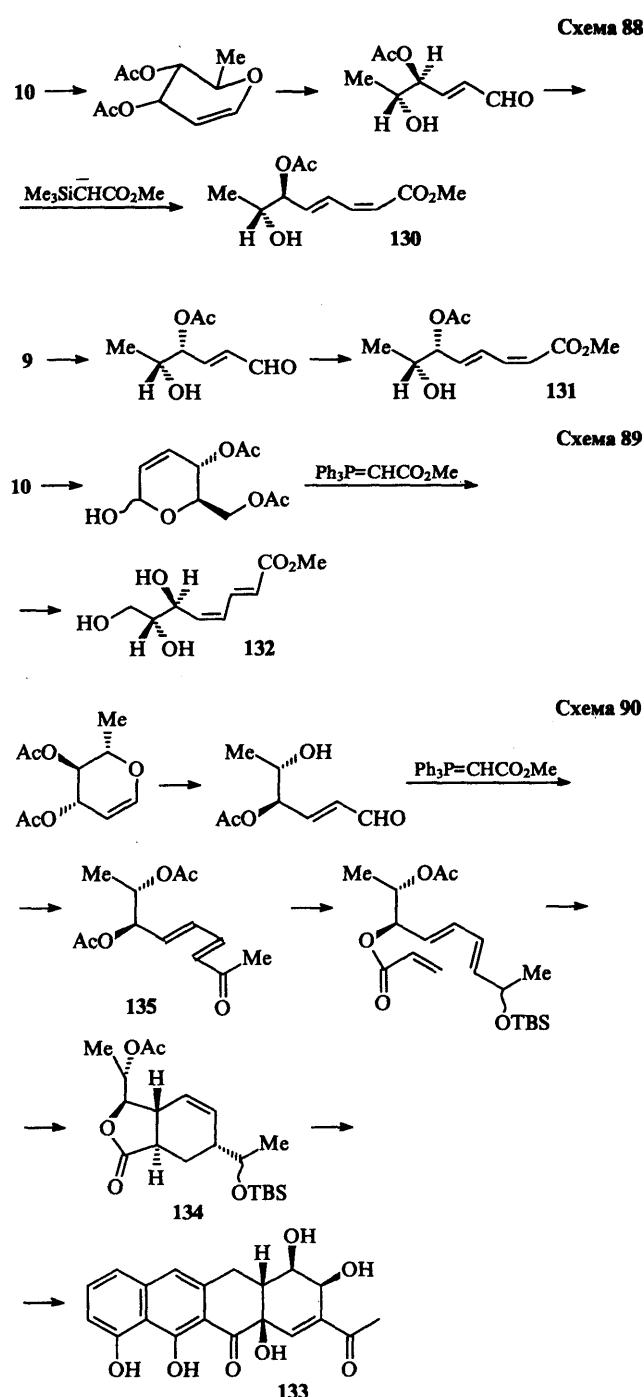


V. Дециклизация гликалей как основа синтеза природных соединений и их структурных аналогов

Продукты дегидратации гликозидов довольно долгое время не рассматривались в качестве объектов, заслуживающих внимания при планировании схем энантиоспецифического синтеза. Ситуация стала меняться после опубликования работы,¹⁴³ посвященной синтезу 6,7-дигидрокси-2,4-октадиеновых кислот, входящих в структуру ряда токсинов трихотеканового ряда. Так, синтез (*6R,7R*)- и (*6S,7R*)-дигидроксикислот **130** и **131** с 2Z,4E-конфигурацией двойных связей осуществлен из три-O-ацетил-D-глюкаля **10** и три-O-ацетил-D-галакталя **9** (схема 88).^{143, 144}

Метод получения 2E,4Z-изомера **132** основан на двухстадийном превращении три-О-ацетил-D-глюкаля **10**. Производные **132** использованы в синтезе триховерола В и триховерина В (схема 89).¹⁴⁴

Синтез (+)-пилларомицинона 133 включает стадию внутримолекулярной реакции Дильса — Альдера, при-



водящую к ключевому циклоаддукту 134. Диеновая компонента 135 получена из ди-*O*-ацетил-*L*-рамналя (схема 90).¹⁴⁵

Реакция 2-метоксиарбонилхинона с диеном 136, приготовленным из 3-О-ацетил-4,6-О-бензилиден-*D*-аллала, предлагается в качестве удобного метода получения соединения 137 – интермедиата для построения молекулы дитерпеноида форсколина 138, известного своей исключительно ценной биологической активностью (схема 91).¹⁴⁶

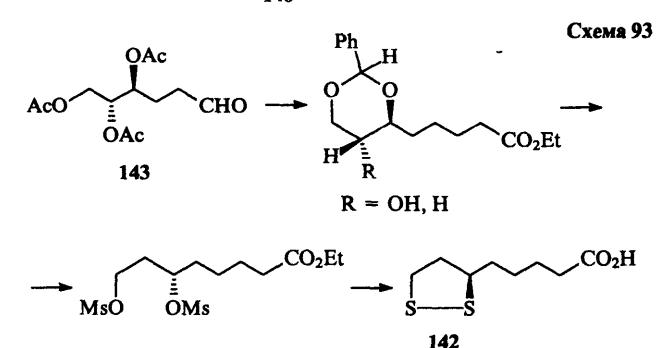
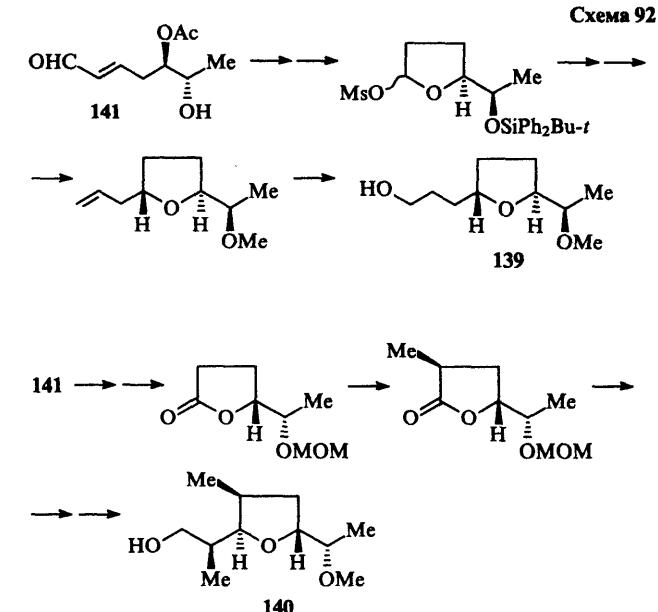
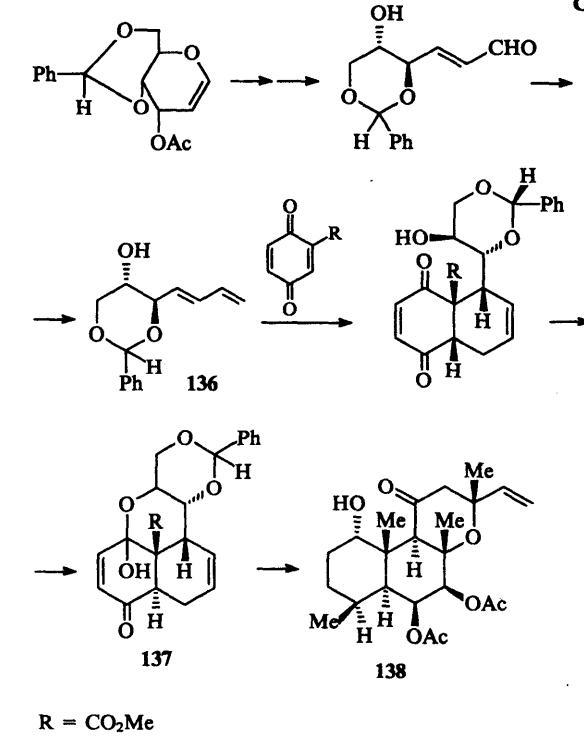
Тетрагидрофурановые фрагменты 139 и 140 антибиотиков тетроназина и тетрономицина синтезированы на основе гекктенала 141 – продукта депикилизации ди-*O*-ацетил-*L*-рамналя (схема 92).¹⁴⁷

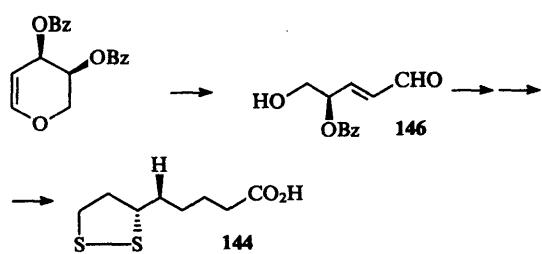
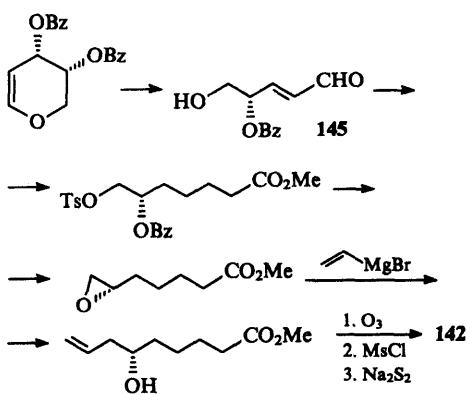
Описаны синтезы (*R*)-(+)– α -липоевой кислоты и ее (*S*)-(–)-антипода на основе продуктов раскрытия дигидропиранового цикла в гликалях на основе гексоз и пентоз. Реализована схема синтеза (*R*)-(+)– α -липоевой кислоты 142, в которой использован триацетоксигексенал 143, полученный из три-*O*-ацетил-*D*-глюкаля (схема 93).¹⁴⁸

Согласно работе,¹⁴⁹ (*R*)-(+)– α -липоевую кислоту и ее (*S*)-(–)-энантиомер 144 можно получить на основе пентеналей 145, 146, приготовленных из ди-*O*-бензоил-*D*- и ди-*O*-бензоил-*L*-арабиналей (схема 94).

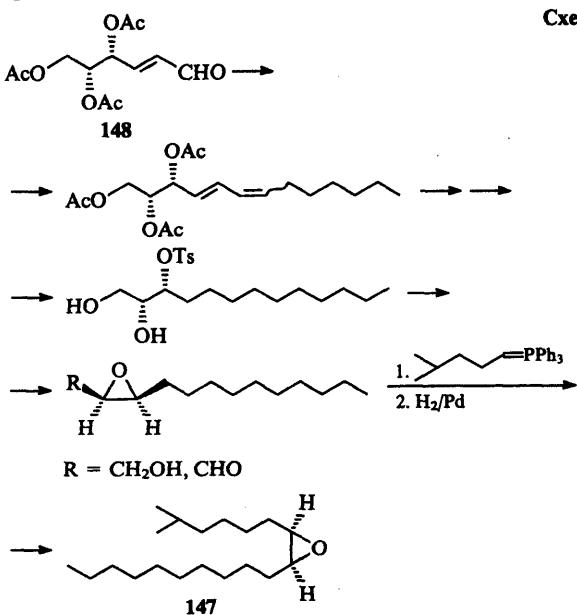
Продукты кислотной депикилизации эфиров гликалей оказались удобными исходными веществами для построения

Схема 91

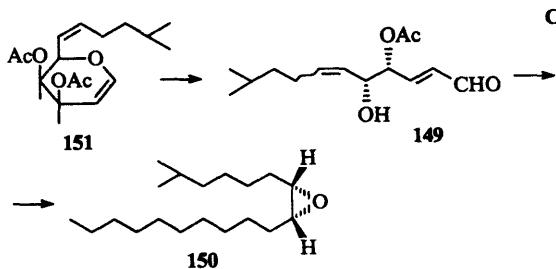




ния молекул открытого феромонов насекомых. Так, феромон непарного шелкопряда (+)-*cis*-диспарлур 147 синтезирован из (4*R*,5*R*)-4,5,6-триацетокси-2*E*-гексенала 148 – производного три-*O*-ацетил-*D*-галактала (схема 95).^{150,151}



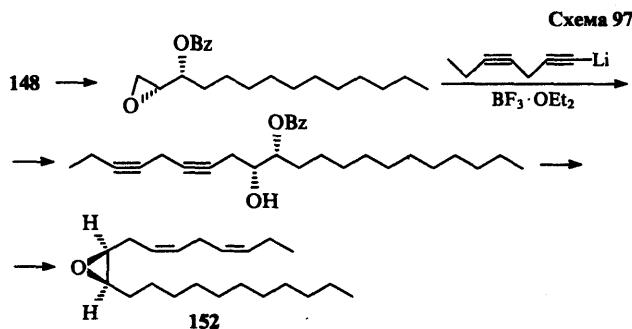
Ключевой синтетический сегмент для (-)-*cis*-диспарлура 150 получен путем дециклизации модифицированного *D*-галактала 151 (схема 96).¹⁰



α,β -Непредельный альдегид 148 послужил в качестве исходного соединения в синтезе (3*Z*,6*Z*,9*S*,10*R*)-*cis*-9,10-эпокси-3,6-гептадиенона 152 – основного компонента поло-

Схема 94

вого феромона американской белой бабочки *Hypothymia cunea drury* (схема 97).¹⁵²



Гексеналь 148 использован также при построении молекулы (5*R*,6*R*)-6-ацетокси-5-гексадеканолида 153 – стереоизомера феромона яйцекладки комара *Culex pipiens fatigans* (схема 98).¹⁵³

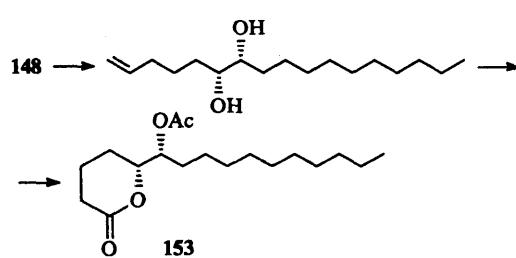


Схема 95

Ключевой стадией в синтезе агрегационного феромона жуков-кожедоров рода *Trogoderma* – (14*R*,8*Z*)-трогодермала, 154 и его (14*S*,8*Z*)-энантиомера 155 – из альдегидов 145, 146 является стереоспецифичная реакция их производных – (6*S*,2*E*,4*E*)- и (6*R*,2*E*,4*E*)-метил-6,7-эпокси-2,4-гептадиеноатов 156 и 157 соответственно – с этиниллитием. На примере этой реакции разработан подход к получению энантиомерно чистых метилразветвленных синтонов (схема 99).¹⁵⁴

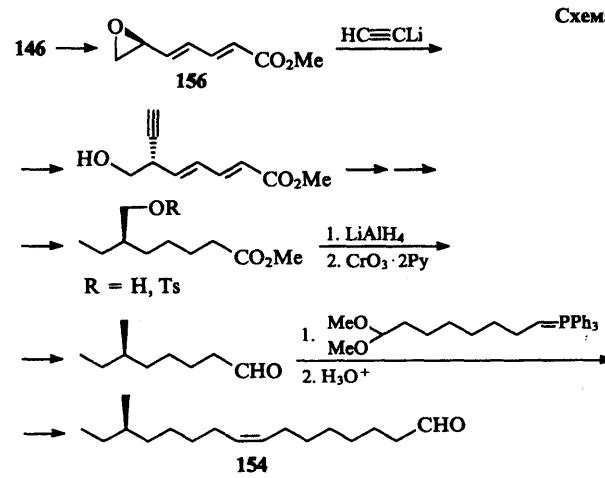
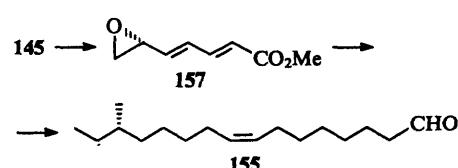


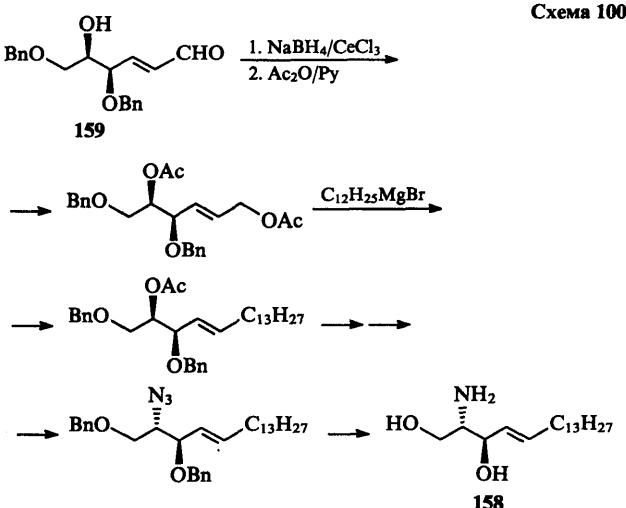
Схема 96



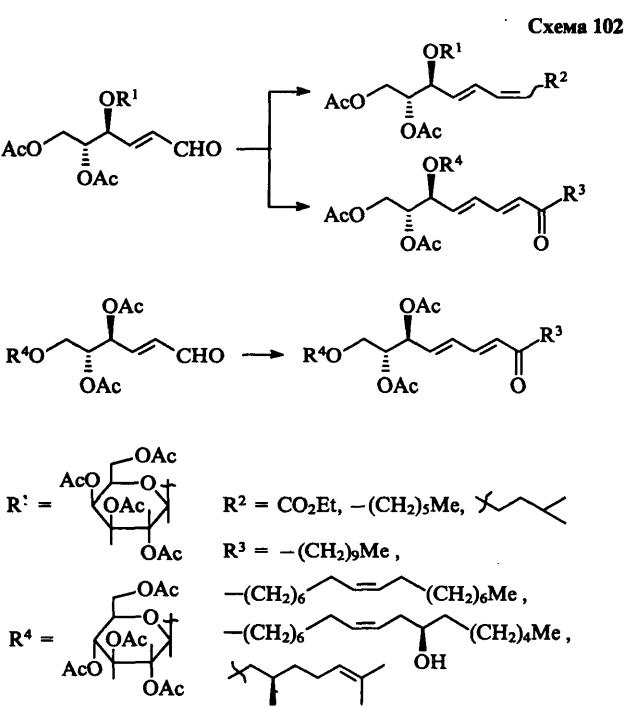
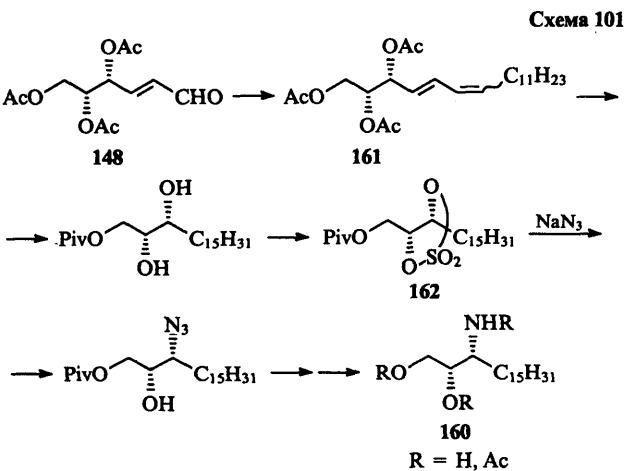
Шестиуглеродные блоки с двумя хиральными центрами, приготовленные из гликалей на основе гексоз, применены в синтезе сфинголипидов.

Так, описан высокоеффективный стереоконтролируемый синтез *D*-эривро-*C*₁₈-сфингозина 158, базирующийся на

трансформациях (*4R,5R,2E*)-4,6-ди-*O*-бензил-5-гидрокси-2-гексенала **159** (схема 100).⁸⁴



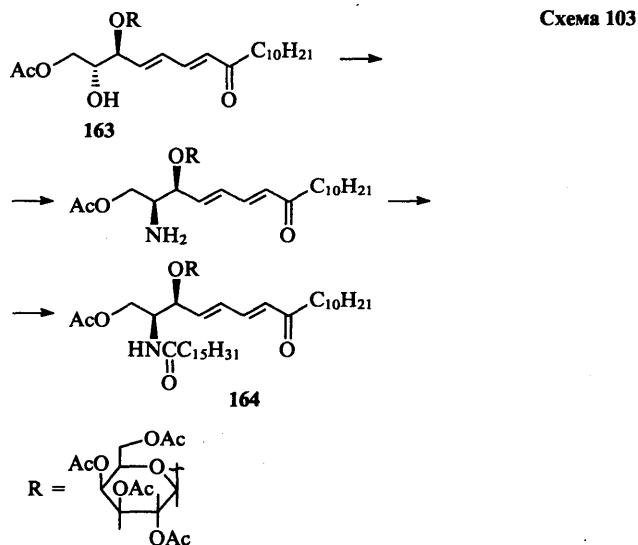
Синтез региоизомера дигидросфингозина **160** предусматривает использование триацетоксицидена **161**, полученного олефинированием известного гексенала **148** (схема 101).¹⁵⁵



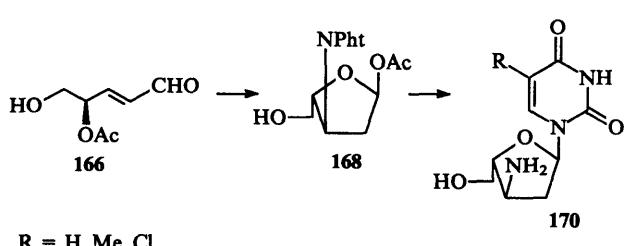
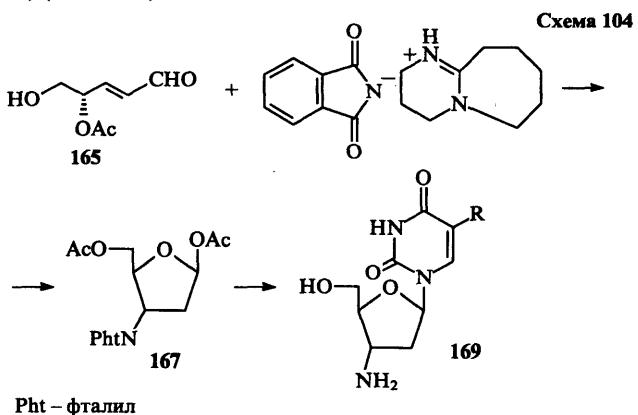
Обращает на себя внимание стадия региоспецифичного раскрытия циклического сульфоэфира **162** действием азота натрия.

О-Гликозилированные α,β -ненасыщенные альдегиды, синтезированные дегидратацией гликалей из дисахаридов, достаточно легко вступают в реакцию олефинирования с различными фосфоранами и 2-оксофосфонатами (схема 102).^{9,85–88}

Гликозид **163**, полученный таким путем, использован в синтезе пентаацетата (*2S,3S,4E,6E*)-3-*O*-(β -D-галактопиранозил)-2-N-гексадеканоил-8-оксосфинга-4,6-диена **164** – структурного аналога мембранныго галактоцереброзида (схема 103).¹⁵⁶

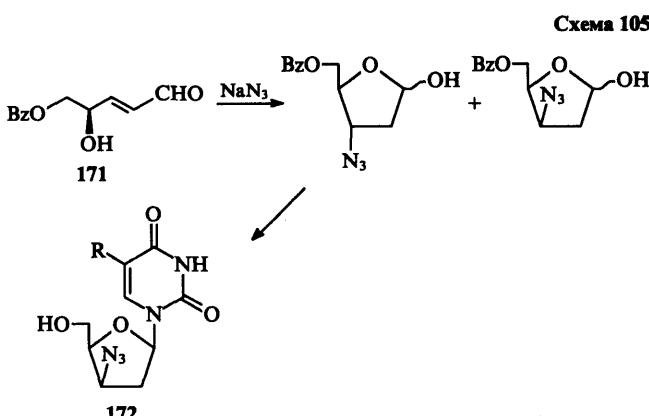


Моноацетаты α,β -ненасыщенных дигидроксипентеналей **165** и **166**, полученные дегидратацией ди-*O*-ацетил-D-килала и ди-*O*-ацетил-L-арабиналя, реагируют с фталимидом в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена по схеме рекомбинации, давая фталимидо-2',3'-дизоксипентозы **167** и **168**. Последние использованы в синтезе 3'-амино-3'-дизокситимидина (**169**)¹⁵⁷ и L-3'-амино-2',3'-дизоксиуридинов (**170**) (схема 104).¹⁵⁸

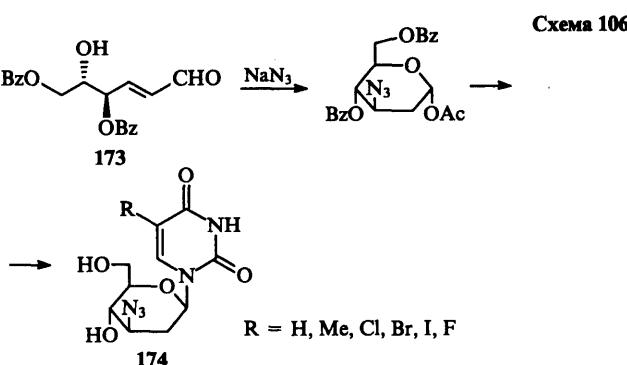


Циклизация бензоилоксипентенала **171** под действием NaN_3 приводит к стереоизомерным азидопентозам, одна из

которых была использована для получения азидотимидина 172, известного своей высокой противовирусной активностью (схема 105).¹⁵⁹



По той же схеме из альдегида 173 были синтезированы 3'-азидо-2',3'-дидезоксигексозуридины 174 (схема 106).¹⁶⁰ Описаны синтезы аналогов азидотимидина на основе продуктов дециклизации эфиров гликалей из гексоз.¹⁶¹



Как видно из обзора, изучение реакций гликалей перепросло рамки собственно химии углеводов и позволило выявить их богатые возможности в приложении к энантиоспециальному синтезу. Нельзя не обратить внимание на то обстоятельство, что именно на основе гликалей можно получить блок-ситоны, имеющие особую препаративную ценность благодаря энантиомерной чистоте природных и синтезированных хиральных центров и наличию реакционноспособных функциональных групп, максимально удобных для последующих трансформаций. Судя по темпу роста публикаций за последние пять лет, гликали быстро займут почетное место в ряду источников хирального углерода, имеющих общее значение для синтеза сложных природных соединений, их аналогов и производных.

Литература

- E.Fischer, K.Zach. *Sitz. ber. Kgl. preuss. Akad. Wiss.*, **16**, 311 (1913)
- R.J.Ferrier. *Adv. Carbohydrate Chem.*, **20**, 67 (1965)
- R.J.Ferrier. *Adv. Carbohydrate Chem. Biochem.*, **24**, 199 (1969)
- Н.К.Кочетков, А.Ф.Свиридов, М.С.Ермоленко, Д.В.Яшунский, О.С.Чижов. *Углеводы в синтезе природных соединений*. Наука, Москва, 1984
- T.D.Inch. *Tetrahedron*, **40**, 3161 (1984)
- К.А.Кочетков, А.Ф.Свиридов. *Биоорг. химия*, **17**, 293 (1991)
- А.Г.Толстиков, В.Н.Одиноков, Г.А.Толстиков. *Журн. Всероссийского хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **36**, 400 (1992)
- R.J.Ferrier, N.Prasad. *J. Chem. Soc. C*, 570 (1969)
- A.G.Tolstikov, O.F.Prokopenko, R.Kh.Yamilov, G.A.Tolstikov. *Mendeleev Commun.*, **64** (1991)
- A.G.Tolstikov, O.F.Prokopenko, L.M.Khalilov, L.V.Spirikhin, G.A.Tolstikov. *Mendeleev Commun.*, **51** (1991)
- А.Г.Толстиков, О.Ф.Прокопенко, А.А.Панасенко, Л.В.Спирихин, В.Н.Одиноков, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **27**, 798 (1991)
- S.J.Eitelman, R.H.Hall, A.Jordaan. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 595 (1978)
- M.Sharma, R.K.Brown. *Can. J. Chem.*, **44**, 2825 (1966)
- J.Lancelin, L.Morin-Allory, P.Sinay. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 355 (1984)
- A.Furchner, H.Weidmann. *J. Org. Chem.*, **54**, 2307 (1989)
- R.Csuk, A.Furchner, B.J.Glanser. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1149 (1986)
- J.Sudha, S.N.Suryawanshi, D.S.Bhakuni. *Indian J. Chem.*, **26B**, 866 (1987)
- J.Pollon, L.Levellin, J.Wiliannes. *Synthesis*, 758 (1989)
- Jane Chi-Ya Cheng, U.Hacksell, G.Doyle Daves. *J. Org. Chem.*, **50**, 2778 (1985)
- R.E.Ireland, D.Norbeck. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3279 (1985)
- R.E.Ireland, C.S.Wilcox, S.Thaisrivongs. *J. Org. Chem.*, **43**, 786 (1978)
- A.Fernandez-Mayorales, A.Marra, M.Trumtel. *Tetrahedron Lett.*, 30, 2537 (1989)
- V.Pedretti, A.Veyrieres, P.Sinay. *Tetrahedron*, **46**, 77 (1990)
- R.Boeckman, A.B.Charette, T.Asberom, B.Iohwson. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7553 (1987)
- F.Acramone, A.Bargiotti, G.Casinelli, L.Senpino. *J. Med. Chem.*, 733 (1976)
- R.Halcomb, M.Wittman, A.Olson, S.Ardarli, S.Hanessian, A.Di Marco, A.Casarra, C.Dasdia, A.Nocco, P.Reggiani, S.Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5080 (1991)
- R.U.Lemieux, D.R.Lenebach. *Can. J. Chem.*, **43**, 94 (1965)
- S.Sabegam, S.Neira. *J. Org. Chem.*, **56**, 5468 (1991)
- V.Bolitt, Ch.Nioskowski, S.G.Lee, G.Falk. *J. Org. Chem.*, **55**, 5812 (1990)
- Y.Ito, T.Ogawa. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2723 (1987)
- M.Perez, G.-M.Beau. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 75 (1989)
- A.Barrett, T.Miller. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1873 (1988)
- I.Borowiecka, P.Lipka, M.Michalska. *Tetrahedron*, **44**, 2067 (1988)
- R.Ewans, J.H.Schauble. *Synthesis*, 551 (1987)
- G.Vite, R.Alonso, B.Fraser-Reid. *J. Org. Chem.*, **54**, 2268 (1989)
- R.Friezen, S.Danishefski. *Tetrahedron*, **46**, 103 (1990)
- R.Halcomb, S.Danishefski. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6661 (1989)
- J.Gervag, S.Danishefsky. *J. Org. Chem.*, **56**, 5448 (1991)
- A.G.Tolstikov, E.E.Savateeva, L.V.Spirikhin, G.A.Tolstikov. *Mendeleev Commun.*, **133** (1991)
- А.Г.Толстиков, Е.Е.Саватеева, Л.В.Спирихин, Б.Р.Султанмуратова, Г.А.Толстиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, **9**, 2165 (1991)
- S.Danishefsky, G.F.Kerwin. *J. Org. Chem.*, **47**, 3803 (1982)
- R.D.Dawe, B.Fraser-Reid. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1180 (1981)
- R.D.Dawe, B.Fraser-Reid. *J. Org. Chem.*, **49**, 522 (1984)
- J.Herscovici, K.Mileka, L.Boumaiza, K.Antonakis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1995 (1990)
- J.Herscovici, S.Delatre, K.Antonakis. *J. Org. Chem.*, **52**, 5691 (1987)
- D.Grierson, M.Bouin, H.P.Husson. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4645 (1984)
- F.D.Heras, A.S.Felix, R.P.Fernandez. *Tetrahedron*, **39**, 1617 (1983)
- M.B.Yunker, D.E.Plaumann, B.Fraser-Reid. *Can. J. Chem.*, **55**, 4002 (1977)
- S.Valverde, M.Bernabi, S.Garcia-Ochoa, A.Gomes. *J. Org. Chem.*, **55**, 2294 (1990)
- K.C.Nicolaou, C.K.Hwang, M.E.Duggan. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 925 (1986)
- G.Casiragli, M.Cornia, L.Colombo, G.Rossu, G.Fava, M.Belicchi, L.Zetta. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5549 (1988)
- G.Casiragli, M.Cornia, G.Rossu, L.Zetta, G.Fava, M.Belicchi. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3323 (1988)
- S.Czernecki, V.Dechavanne. *Can. J. Chem.*, **61**, 533 (1983)
- V.Bellotta, S.Czernecki, D.Avenel, S.E.Bahig, H.Giller-Pandrant. *Can. J. Chem.*, **68**, 1364 (1990)
- R.A.Outten, G.S.Doyle Daves. *J. Org. Chem.*, **54**, 29 (1989)
- U.Hacksell, G.Doyle Daves. *J. Org. Chem.*, **48**, 2870 (1983)
- D.B.Tulshian, B.Fraser-Reid. *J. Org. Chem.*, **49**, 518 (1984)

58. R.E.Ireland, R.H.Mueller. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5897 (1972)
59. R.E.Ireland, R.H.Mueller, A.R.Willard. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2868 (1976)
60. R.E.Ireland, S.Thaisrivong, N.Vanier, C.S.Wilcox. *J. Org. Chem.*, **45**, 48 (1980)
61. R.E.Ireland, M.G.Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 854 (1988)
62. R.E.Ireland, G.McGarvey, R.C.Anderson, R.Badoud, B.Fitzsimmons, S.Thaisrivongs. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6178 (1980)
63. L.Colombo, J.Casiraghi, A.Pittalis, G.Rossu. *J. Org. Chem.*, **56**, 3897 (1991)
64. M.Fetizon, Duc Do Khac , Nguyen Dinh Tho. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1777 (1986)
65. T.Matsui, T.Morooka, M.Nakayama. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **60**, 417 (1987)
66. M.Chmielewski, Z.Kaluza, C.Belzecki, P.Salanski, I.Iwrczak, H.Adamowich. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2441 (1985)
67. M.Chmielewski, Z.Kaluza. *J. Org. Chem.*, **51**, 2397 (1986)
68. M.Chmielewski, Z.Kaluza, W.Adamek. *Tetrahedron*, **45**, 227 (1989)
69. H.Gnichtel, L.Autenrieth-Ansorge. *Liebigs Ann. Chem.*, 2217 (1985)
70. J.Panfil, M.Chmielewski. *Tetrahedron*, **41**, 4713 (1985)
71. J.Panfil, C.Belzecki, M.Chmielewski. *Tetrahedron*, **45**, 233 (1989)
72. J.Primean, R.Anderson, B.Fraser-Reid. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5874 (1983)
73. J.Dyong, H.-W.Hagedorn, J.Thiem. *Liebigs Ann. Chem.*, 551 (1986)
74. B.J.Fitzsimmons, Y.Leblanc, J.Rokach. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 285 (1987)
75. Y.Leblanc, B.J.Fitzsimmons. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2889 (1989)
76. Y.Leblanc, B.J.Fitzsimmons, J.Rokach. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2995 (1989)
77. P.Jarglis, F.W.Lichtenthaler. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3781 (1982)
78. F.W.Lichtenthaler, P.Jarglis, S.Roniger. *Liebigs Ann. Chem.*, 1153 (1989)
79. P.Rollin, A.Sinay. *Carbohyd. Res.*, **98**, 193 (1981)
80. B.Roth, H.Roak. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1255 (1988)
81. F.Gonzales, S.Lesage, A.Perlin. *Carbohyd. Res.*, **42**, 267 (1975)
82. B.Fraser-Reid. *Acc. Chem. Res.*, **18**, 347 (1985)
83. A.G.Tolstikov, N.V.Khakhalina, L.V.Spirikhin. *Synthesis*, 221 (1988)
84. N.Hirata, Y.Yamagiwa, T.Kamikawa. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2279 (1991)
85. G.A.Tolstikov, A.G.Tolstikov, O.F.Prokopenko, L.M.Khalilov, V.N.Odinokov. *Synthesis*, 533 (1990)
86. А.Г.Толстиков, О.Ф.Прокопенко, Л.М.Халилов, В.Н.Одиноков, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **24**, 1341 (1988)
87. А.Г.Толстиков, О.Ф.Прокопенко, Р.Х.Ямилов, Л.В.Спирихин, Г.А.Толстиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1705 (1991)
88. А.Г.Толстиков, О.Ф.Прокопенко, Л.М.Халилов, В.Н.Одиноков, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **27**, 788 (1991)
89. E.J.Corey, G.Gobo. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3463 (1980)
90. S.Sabesan, S.Neira. *J. Org. Chem.*, **56**, 5468 (1991)
91. S.Torii, T.Inokuchi, Y.Masatsugu. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **58**, 3629 (1985)
92. W.W.Zajac, P.J.Dampawan, D.Ditrow. *J. Org. Chem.*, **51**, 2618 (1986)
93. M.Wittman, R.Halcomb, S.Danishefsky. *J. Org. Chem.*, **55**, 1979 (1990)
94. J.Thiem, J.Elvers. *Chem. Ber.*, **112**, 818 (1979)
95. D.Walker, B.Fraser-Reid. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6251 (1975)
96. S.Maier, R.Preuss, R.Schmidt. *Liebigs Ann. Chem.*, 483 (1990)
97. D.Gordon, S.Danishefsky. *J. Org. Chem.*, **56**, 3713 (1991)
98. M.Georges, D.Mackay, B.Fraser-Reid. *Can. J. Chem.*, **62**, 1539 (1984)
99. J.Lundt, J.Thiem, A.Prahst. *J. Org. Chem.*, **49**, 3063 (1984)
100. D.Griffith, S.Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5863 (1991)
101. J.Thiem, A.Prahst, J.Lundt. *Liebigs Ann. Chem.*, 1044 (1986)
102. P.Friezen, C.Sturino. *J. Org. Chem.*, **55**, 5808 (1990)
103. M.Tius, J.Gomez-Galeno, Xue-gin Gu. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5775 (1991)
104. S.Valverde, B.Herradon, R.Rabanal, H.Martin-Tomas. *Can. J. Chem.*, **65**, 339 (1987)
105. F.W.Lichtenthaler, K.Lorenz, Wei-yong Ma. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 47 (1987)
106. Y.Ichikawa, M.Isobe, Dong-Lu Bai, T.Goto. *Tetrahedron*, **43**, 4737 (1987)
107. Y.Ichikawa, M.Isobe, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5049 (1984)
108. M.Isobe, Y.Ichikawa, H.Masaki. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3607 (1984)
109. Y.Ichikawa, M.Isobe, H.Masaki. *Tetrahedron*, **43**, 4759 (1987)
110. A.Kozikowski, J.Lee. *J. Org. Chem.*, **55**, 863 (1990)
111. G.W.Fleet, M.J.Gough, T.K.Shing. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3661 (1983)
112. D.P.Gurran. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4309 (1982)
113. R.E.Ireland, D.Habich, D.W.Norbeck. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3271 (1985)
114. R.E.Ireland, D.W.Norbeck. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3279 (1985)
115. S.J.Danishefsky, S.Deninno, P.Lartey. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2082 (1987)
116. F.E.Wincott, S.J.Danishefsky. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4951 (1987)
117. S.J.Danishefsky, D.M.Armistead, F.E.Wincott. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 8117 (1987)
118. S.J.Danishefsky, D.M.Armistead, F.E.Wincott. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2967 (1989)
119. K.C.Nicolaou, M.E.Duggan, C.-K.Hwang, P.Somers. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1359 (1985)
120. K.C.Nicolaou, M.E.Duggan, C.-K.Hwang. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6666 (1989)
121. А.Г.Толстиков, О.Ф.Прокопенко, Л.В.Спирихин, Г.А.Толстиков. *Биоорг. химия*, **19**, 262 (1993)
122. А.Г.Толстиков, О.Ф.Прокопенко, Л.В.Спирихин, В.Р.Султанмуратова, В.Т.Одиноков, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **26**, 879 (1991)
123. A.G.Tolstikov, O.F.Prokopenko, G.A.Tolstikov, L.M.Khalilov, L.V.Spirikhin, A.A.Berg, V.R.Sultanmuratova. *Mendeleev Commun.*, 52 (1991)
124. А.Г.Толстиков, Е.Е.Саватеева, Г.А.Толстиков, М.В.Хахалина, Л.В.Спирихин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1285 (1992)
125. А.Г.Толстиков, О.Ф.Прокопенко, Г.А.Толстиков, Л.В.Спирихин, В.Р.Султанмуратова, А.А.Берг. *Изв. АН ССР. Сер. хим.*, 1939 (1991)
126. J.Sabol, R.Cregge. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6271 (1989)
127. M.J.Kelly, R.Newton, S.M.Roberts, G.Whitenhead. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2352 (1990)
128. M.J.Kelly, S.M.Roberts. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 787 (1991)
129. H.Hashimoto, K.Furuichi, T.Miwa. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1002 (1987)
130. J.Prandi, J.-M.Bean. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4517 (1989)
131. G.E.Keck, D.F.Kachensky. *J. Org. Chem.*, **51**, 2487 (1986)
132. K.Mattess, Mong Hsia, R.Hutchinson, S.Sisk. *Tetrahedron Lett.*, 3541 (1977)
133. D.Curran, P.Jacobs, R.Elliott, B.Kim. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5280 (1987)
134. B.H.Kim, P.B.Jacobs, R.L.Elliott. *Tetrahedron*, **44**, 3079 (1988)
135. R.B.Gupta, R.W.Franck. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7668 (1989)
136. W.Brade, A.Vasella. *Helv. Chem. Acta*, **72**, 1649 (1989)
137. K.Tatsuta, R.Akimoto, M.Annaka. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **58**, 1699 (1985)
138. K.Okazaki, K.Nomura, E.Yoshii. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 355 (1989)
139. S.Shibahara, S.Kondo, M.Ohno, H.Umezana, K.Malda. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4353 (1972)
140. S.Hanessian, A.-M.Faucher, S.Leger. *Tetrahedron*, **46**, 231 (1990)
141. G.M.Fleet, K.James, R.J.Lunn. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3053 (1986)
142. M.Shiozaki, T.Hata, J.Furukawa. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3669 (1989)
143. Ch.Tamm, N.Jeker. *Tetrahedron*, **45**, 2385 (1989)
144. D.B.Tulshian, B.Fraser-Reid. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 474 (1981)
145. J.D.White, E.G.Nolen, G.H.Miller. *J. Org. Chem.*, **51**, 1150 (1986)
146. A.Mukhopadhyay, S.M.Ali, M.Husain, S.Suryawanshi. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1853 (1989)
147. K.Hori, K.Nomura, H.Kazuno, E.Yoshii. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1778 (1990)
148. A.V.Rama Rao, A.V.Purandare, E.R.Reddy, M.Gugar. *Synthetic Commun.*, **17**, 1095 (1987)
149. А.Г.Толстиков, Е.Е.Саватеева, Г.А.Толстиков, Л.В.Спирихин, Л.М.Халилов, В.Н.Одиноков. *Биоорг. химия*, **16**, 1670 (1990)

150. А.Г.Толстиков, Н.В.Хахалина, В.Н.Одиноков, В.М.Халилов, Л.В.Спирихин, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **25**, 296 (1989)
151. А.Г.Толстиков, Н.В.Хахалина, В.Н.Одиноков. *Журн. орг. химии*, **23**, 2469 (1987)
152. А.Г.Толстиков, Н.В.Хахалина, Г.А.Толстиков, Л.В.Спирихин, Л.Н.Халилов, А.А.Панасенко, В.Н.Одиноков. *Журн. орг. химии*, **27**, 792 (1991)
153. А.Г.Толстиков, Н.В.Хахалина, Е.Е.Саватеева, Л.В.Спирихин, В.Н.Одиноков, Г.А.Толстиков. *Биоорг. химия*, **18**, 733 (1992)
154. А.Г.Толстиков, Н.В.Хахалина, Е.Е.Саватеева, Л.В.Спирихин, В.Н.Одиноков, Г.А.Толстиков. *Химия природ. соединений*, **707** (1991)
155. А.Г.Толстиков, Р.Х.Ямилов, Г.А.Толстиков, Л.В.Спирихин, Л.М.Халилов, В.Н.Одиноков. *Биоорг. химия*, **17**, 147 (1991)
156. A.G.Tolstikov, R.Kh.Yamilov, O.F.Prokopenko, G.A.Tolstikov. *Mendeleev Commun.*, **96** (1992)
157. M.S.Motawia, J.Wengel, E.B.Pedersen, A. Abdel-Megid. *Synthesis*, **384** (1989)
158. J.Wengel, J.Lau, E.B.Pedersen. *Synthesis*, **829** (1989)
159. J.Wengel, J.Lau, E.B.Pedersen. *J. Org. Chem.*, **56**, 3591 (1991)
160. P.Hansen, J.Lau, E.B.Pedersen, C.Nielsen. *Liebigs Ann. Chem.*, **1079** (1990)
161. J.Lau, J.Wengel, E.B.Pedersen. *Synthesis*, **1183** (1991)

GLYCAINS IN ENANTIOSPECIFIC SYNTHESIS

A.G.Tolstikov, G.A.Tolstikov

*The Institute of Organic Chemistry of Ufa Scientific Centre, Russian Academy of Sciences
Prospect Oktyabrya, 69, 450054 Ufa, Russian Federation, Fax +7(347-2)35-6066*

The review considers reactions of 1,2-unsaturated sugars or glycals, as applied to the problems of enantiospecific synthesis of natural compounds, their molecules' fragments and analogues. The reactions retaining a heterocycle unchanged and those resulting in open-chained chiral units are discussed. The glycals are shown to be promising as starting chiral species. That contribute much to the configuration of asymmetric centres in the final products of multistep syntheses. Detailed examination is made for the reaction schemes that take place during synthetic preparation natural compounds of various structures, such as O- and C-glycosides, nucleosides, oligosaccharides, pheromones, antibiotics, toxins, glycosphingolipids etc.

Bibliography – 161 references.

Received November 2, 1992