

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 открытоцепных 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, гликофинголипидов 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-ненасыщенные 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 превysило 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-

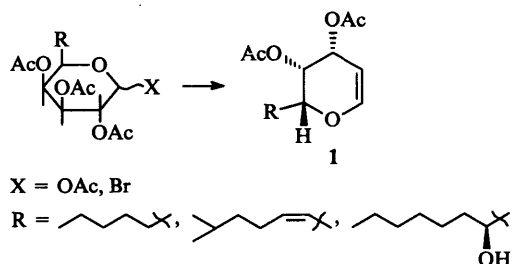
тезе природных метаболитов, включающих в свои структуры кислородсодержащие гетероциклы (ионофорные антибиотики, морские токсины и др.). Среди реакций, имеющих особое значение для целенаправленной модификации гликалей, следует отметить реакцию Ферье,⁸ протекающую как S_N2' -замещение с аллильной перегруппировкой. Именно так идут реакции спиртов и тиолов под действием кислот Льюиса; С-гликозилирование катионоактивными алкенами, аллилсиланами, енолсилиловыми 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 открытоцепные хиральные блоки. Ограничивая 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

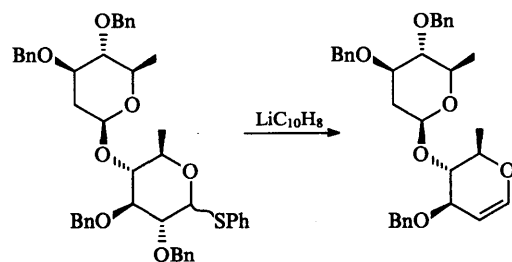
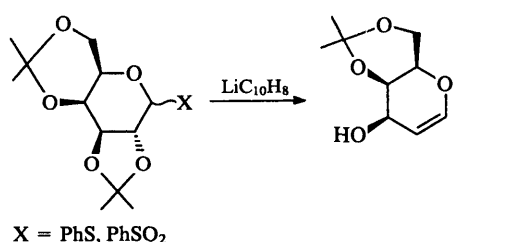
Дата поступления 2 ноября 1992 г.

II. 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 гликалей из дисахаридов, например генциобиаля,⁹ и модифицированные гликалей типа 1 из 6-дезоксизамещенных 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 жидком 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, SPh.²⁴⁻²⁶ Все большее значение в синтезе природных соединений приобретает 2-ацилосигликалей, которые легко получают действием диэтиламина на соответствующие ацилгликозилбромиды в присутствии четвертичных аммонийных солей (схема 3).²⁷

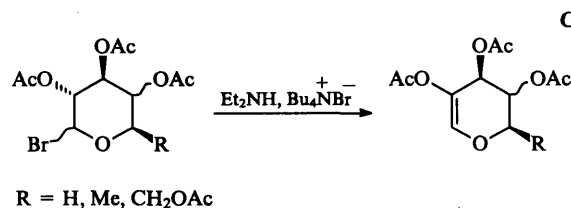


Схема 1

Схема 2

Схема 3

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-стереонизбирательностью протекают реакции в присутствии комплекса RPh₃·HBr (см.²⁹). Таким образом, из три-O-ацетил-D-гликала, диизопропилгалактопиранозы и холестерина синтезированы α-O-гликозиды 2 и 3 (схема 4).^{2,3}

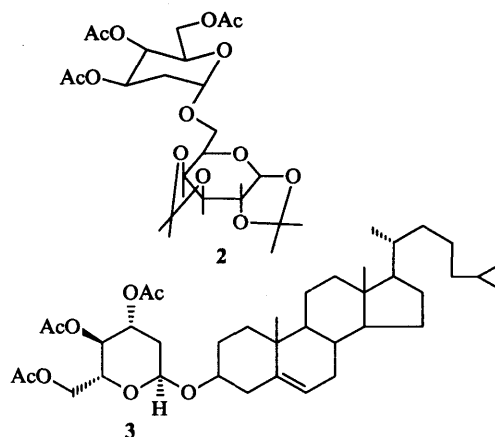


Схема 4

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

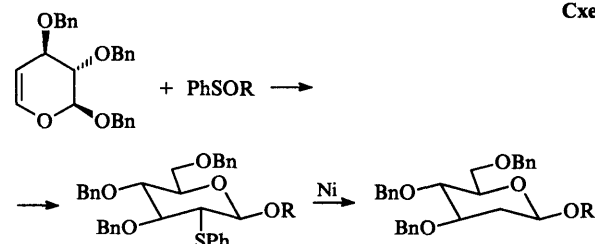


Схема 5

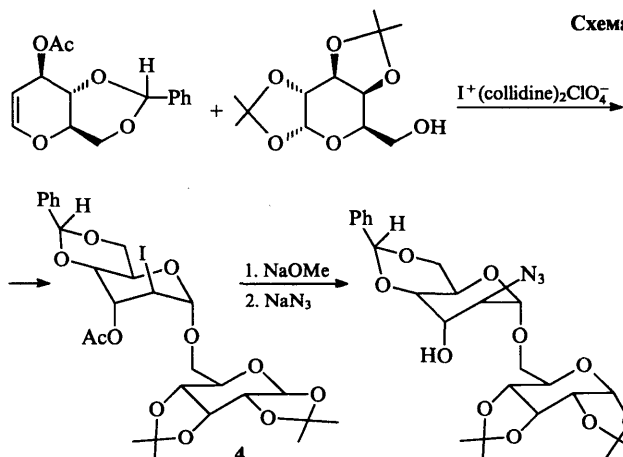


Схема 6

Для этих целей могут также использоваться фенилселенилхлорид^{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) $_2ClO_4^-$ или иодсукцинимид.^{34,35} Наличие атома иода в продукте присоединения 4 позволяет осуществить введение нуклеофильных групп, в частности, азидогруппы (схема 6).³⁶

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

Схема 10

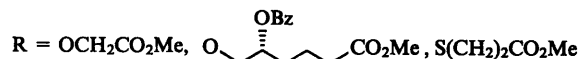
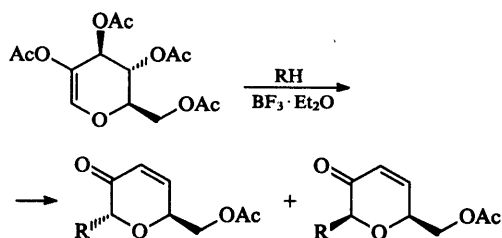
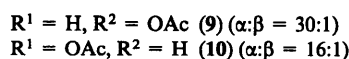
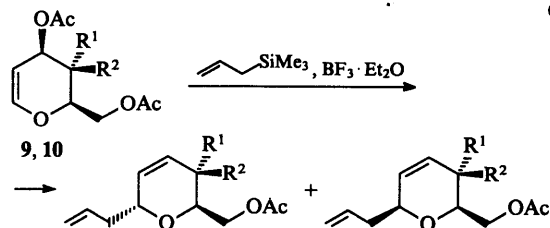
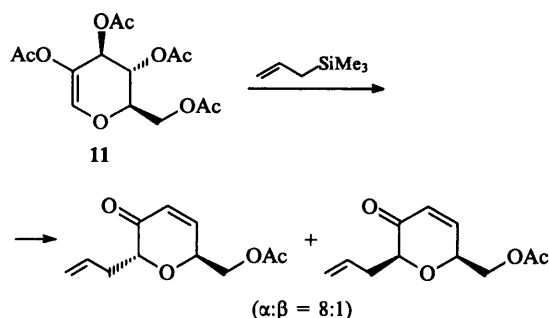


Схема 11



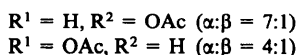
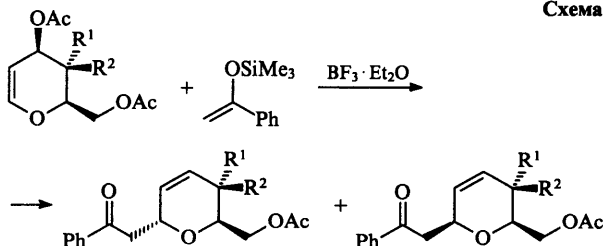
Показано, что 2-ацетоксиглюкаль 11 реагирует с аллил-триметилсиланом при катализе $BF_3 \cdot OEt_2$ с образованием смеси аномерных 3-оксо-С-гликозидов (схема 12).³⁹

Схема 12



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

Схема 13

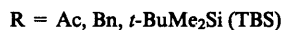
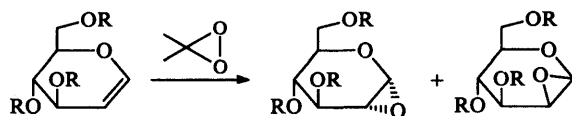


Эту реакцию можно провести α -стереоспецифично, если ввести в молекулу исходного гликаля экранирующий β -позицию объемный заместитель при C(6)-атоме (схема 14).⁴³

Удивительно α -стереоспецифична реакция катионоактивных алкенов с различными гликалями, протекающая в присутствии $SnBr_4$ либо $BF_3 \cdot OEt_2$. Если реакцию проводить в присутствии катализатора $EtAlCl_2$ или $TiCl_4$, то ее продуктами являются хлорзамещенные С-гликозиды также исключительно α -конфигурации (схема 15).⁴⁴

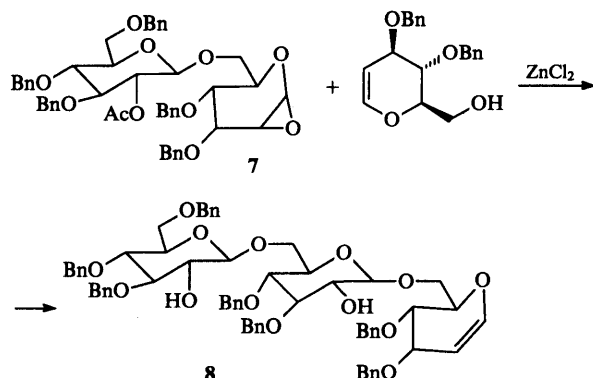
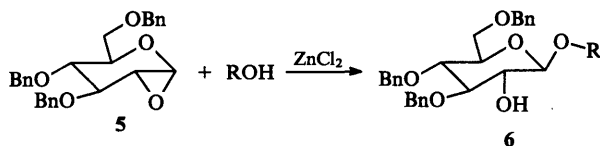
Проходящая с высоким общим выходом (77–96%) реакция ацетатов гликалей с силиловыми эфирами металило-

Схема 7



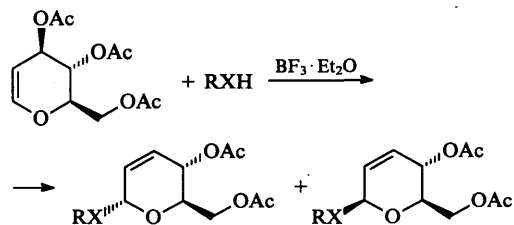
Богатые синтетические возможности этого метода демонстрируются на схеме 8, причем раскрытие эпексидного цикла в соединениях 5 и 7 под действием спиртов в присутствии $ZnCl_2$ проходит региоспецифично с образованием индивидуальных О-гликозидов 6 и 8. Конфигурация последних определяется стереохимией исходных эпексидов.

Схема 8



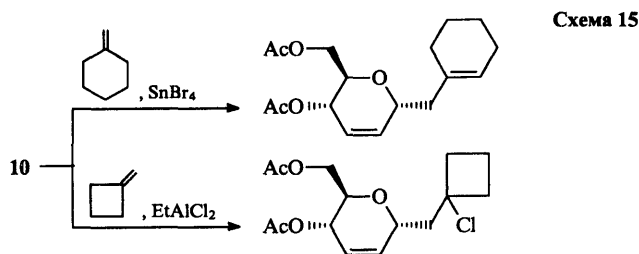
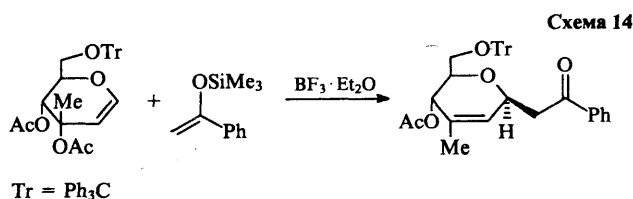
Широкое применение нашли реакции гликалей, протекающие с аллильной перегруппировкой. Первая из них, так называемая перегруппировка Ферье, проходит с участием спиртов и тиолов в присутствии кислот Льюиса (схема 9).^{2,3,8}

Схема 9

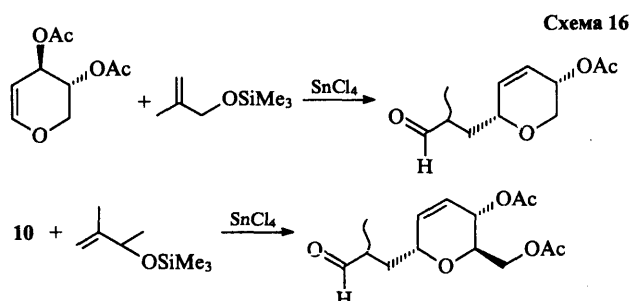


Эта реакция используется для синтеза замещенных 3-оксо-2Н-пиранов из 2-ацетоксигликалей (схема 10).^{39,40}

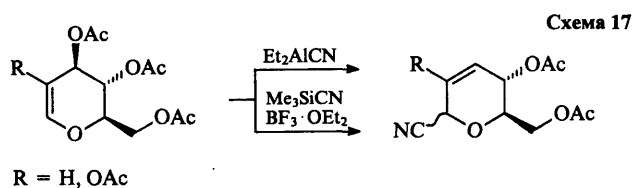
Синтез С-гликозидов вызывает немалый интерес из-за возможности получения 2,6-дизамещенных дигидропиранов – важных строительных блоков в полном синтезе ряда гетероциклических природных соединений. Реакция аллил-триметилсилана с гликалями чувствительна к стерическим факторам, что следует из более высокой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



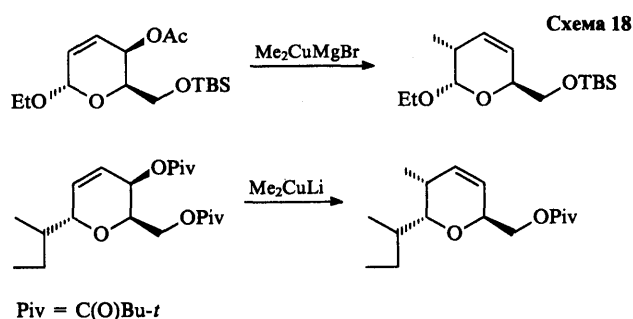
вого спирта и 3-илокси-2-метил-1-бутена приводит к альдегидам в виде смеси *R,S*-стереоизомеров в боковой цепи (схема 16).⁴⁵



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).



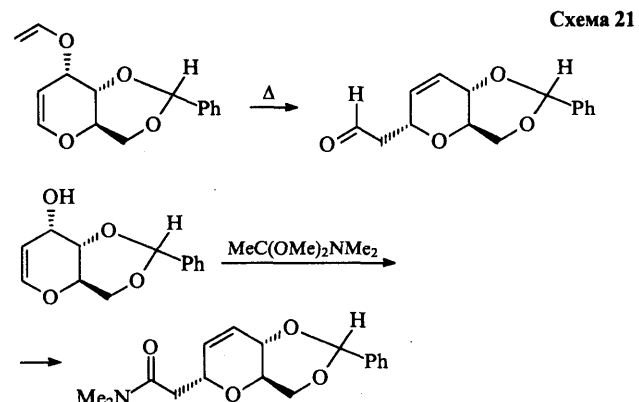
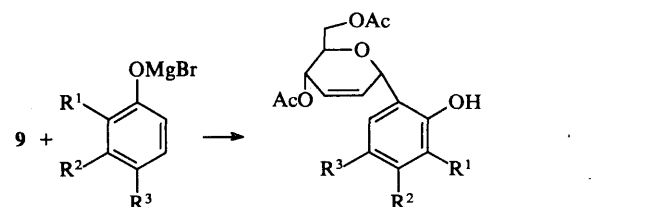
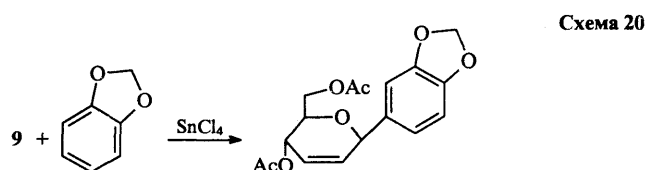
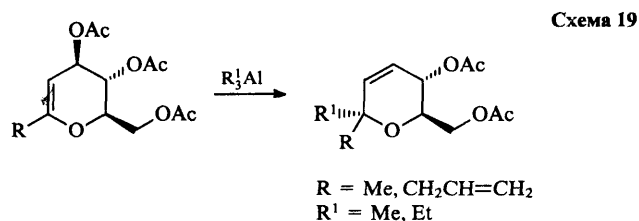
Следует отметить, что применение элементоорганических реагентов в химии гликалей не отличается особым разнообразием. Тем не менее кросс-сочетанием магний- и литийкупратных реагентов с производными гликалей удалось получить ряд важных синтонов (схема 18).^{48, 49}



Согласно данным работы,⁵⁰ стереоспецифично протекает катализируемая TiCl₄ реакция 1-замещенных гликалей с аллюминийорганическими 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 диметилацеталем *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 диизопропиламидом лития в растворе тетрагидрофурана дает *Z*-литиевый енолят 12, обработка которого Me₃SiCl приводит к *E*-силилацеталу 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°С, причем *E*-силилацеталь 13 дает *эритро*-изомер 14, а *Z*-ацеталь 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

Схема 22

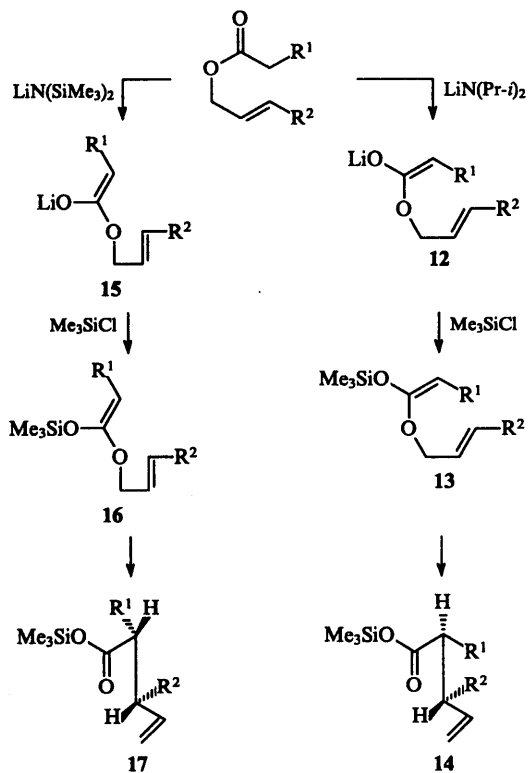


Схема 23

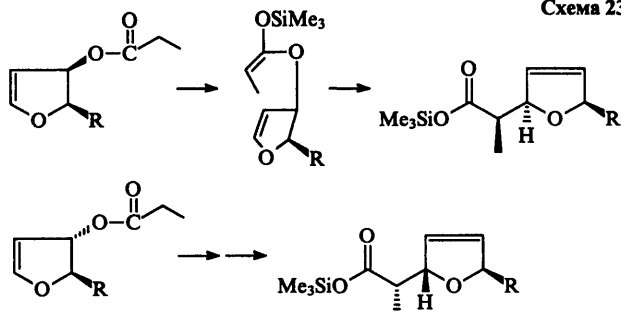
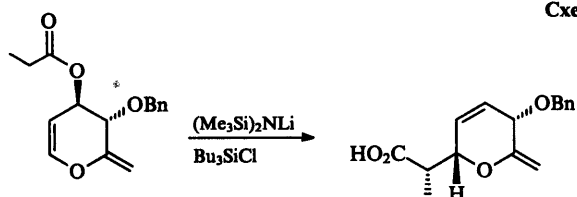
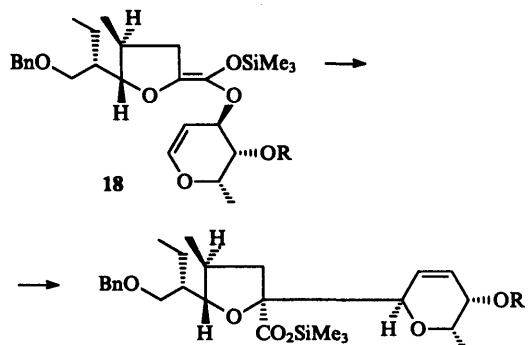


Схема 24



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

Схема 25



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

Схема 26

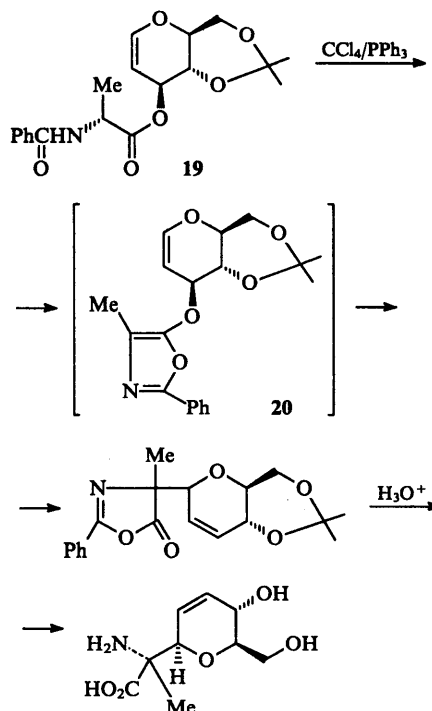


Схема 27

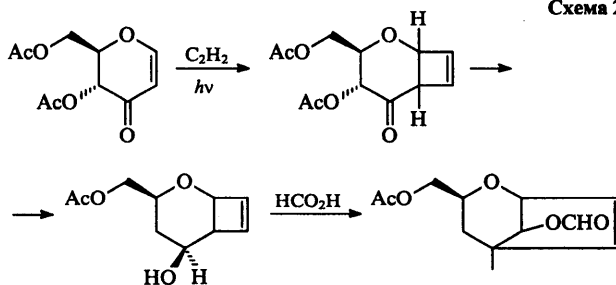
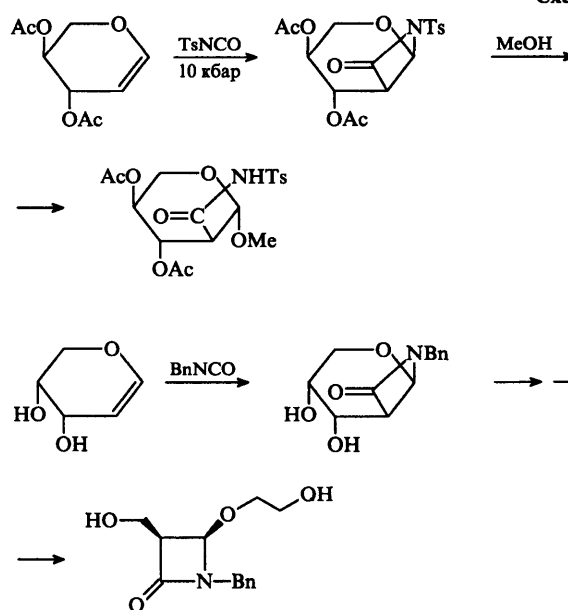


Схема 28

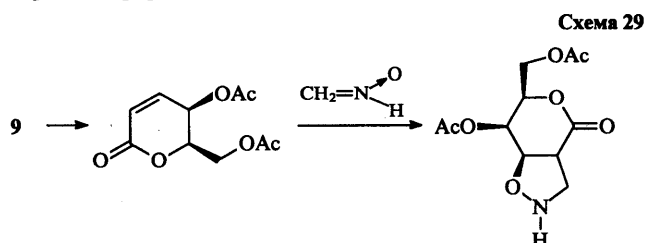


Реакции циклоприсоединения гликалей и их производных нашли свое место в стереоселективном синтезе ряда полезных бициклических синтонов. Так, фотоциклоприсоединение

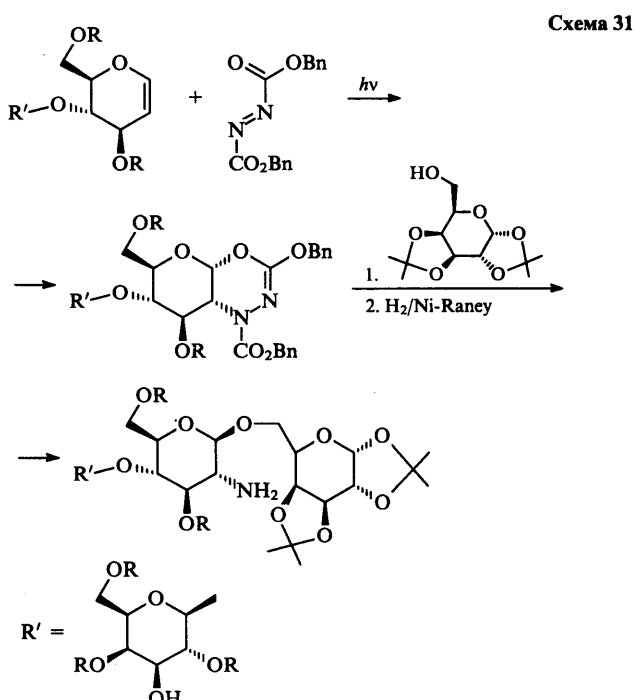
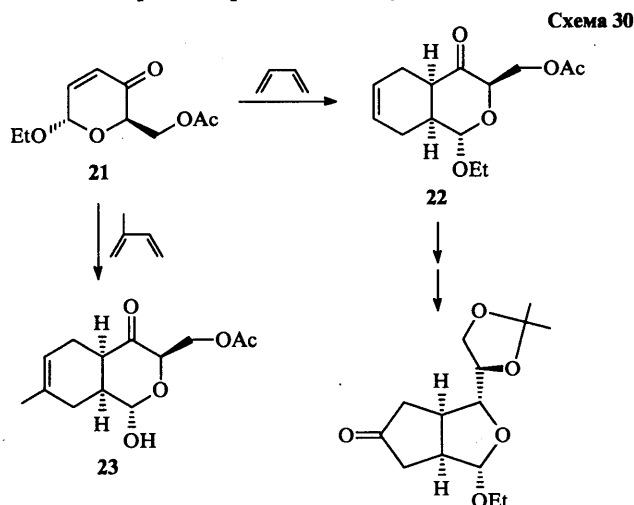
ацетилен к производным гликалей по схеме [2 + 2] рассматривается как перспективный путь построения скелета трихотекана (схема 27).^{64, 65}

Ацил- и сульфонилизоцианаты присоединяются к гликалям под давлением несколько килобар, давая [2 + 2]-аддукты. Последние были использованы в синтезе 2-карбоксихахаров^{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 формальдоксим (схема 29).⁷¹



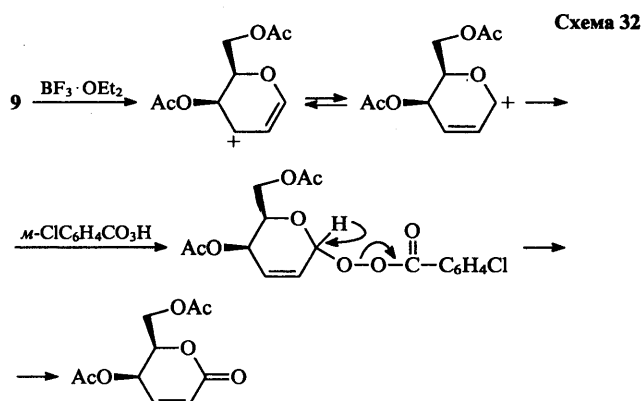
Реакцией [4 + 2]-циклоприсоединения гликалей и их производных с диенами были получены хиральные синтоны. Так, при взаимодействии енона 21 с бутadiеном образуется продукт 22, который используют в качестве стартового соединения при построении молекул цикlopentanойдов



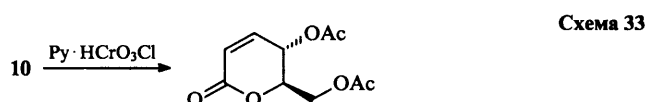
типа брефельдина.⁷² Контролируемая кислотами Льюиса конденсация енона 21 с изопреном позволяет достаточно легко получить соединение 23 (схема 30).⁷³

Большую препаративную ценность представляет подход к синтезу 2-амино-2-дезоксихахаров, разработанный Лебланом и Рокачем.⁷⁴⁻⁷⁶ Фотоиницированная реакция гликалей с дибензилазодикарбоксилатом проходит как [4 + 2]-присоединение. Обработка аддуктов спиртами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты дает О-гликозиды, которые после гидрогенолиза превращаются в 2-аминосахара (схема 31).

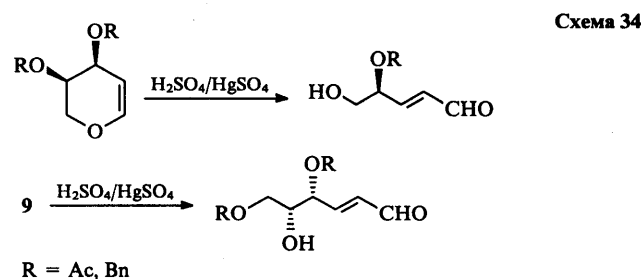
Среди окислительных реакций гликалей обращает на себя внимание одностадийное превращение их в ненасыщенные лактоны под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (см. ^{77, 78}). Предложенный механизм окисления показан на схеме 32.



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

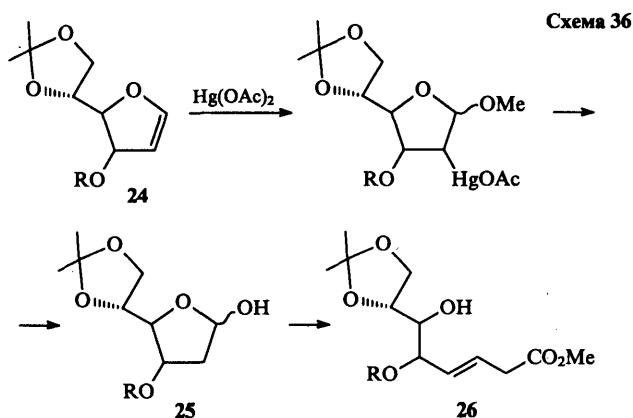
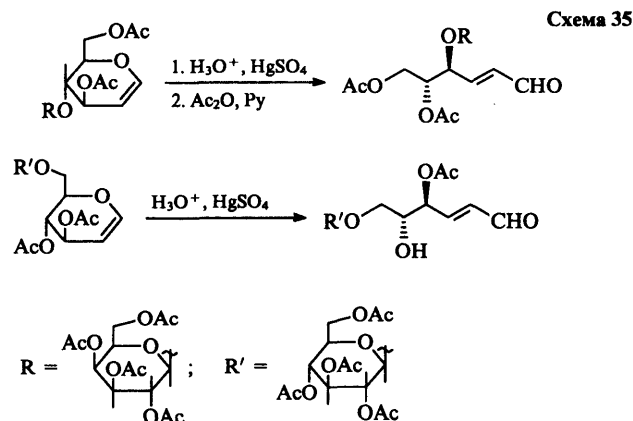


В последнее время в энантиоспецифическом синтезе все чаще используется реакция дециклизации гликалей. Известно несколько методов получения открытоцепных синтонов на основе гликалей. Один из них разработан Перлиным с соавт.^{81, 82} Под действием солей Hg^{2+} в кислой среде ацетаты гликалей превращаются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



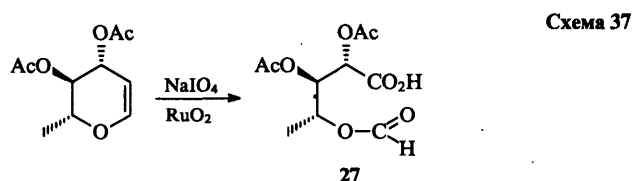
Кислотная дециклизация полных ацетатов гликалей из дисахаридов, катализируемая HgSO_4 , приводит к О-гликозидированным α,β-ненасыщенным ацетоксикальдеидам (схема 35).⁸⁵⁻⁸⁸

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

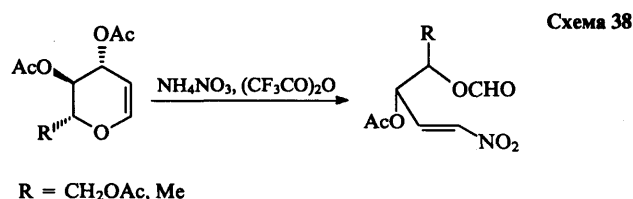


поскольку предложенный недавно метод прямой гидратации гликалей⁹⁰ избавляет от работы с солями ртути.

Окислительная деградация с затрагиванием двойной связи гликалей позволяет получить норпроизводные. Например, окисление ди-О-ацетил-*D*-рамнала NaIO_4 , катализированное RuO_2 , привело к эфиру 5-дезоксисарабиновой кислоты 27 (схема 37).⁹¹



Интересное окислительное превращение происходит при обработке гликалей нитратом аммония в трифторуксусном 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, О- и С-гликозиды

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

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

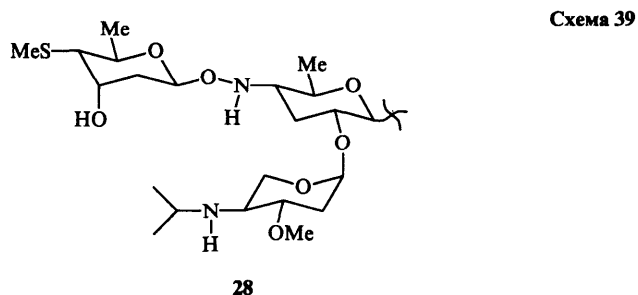
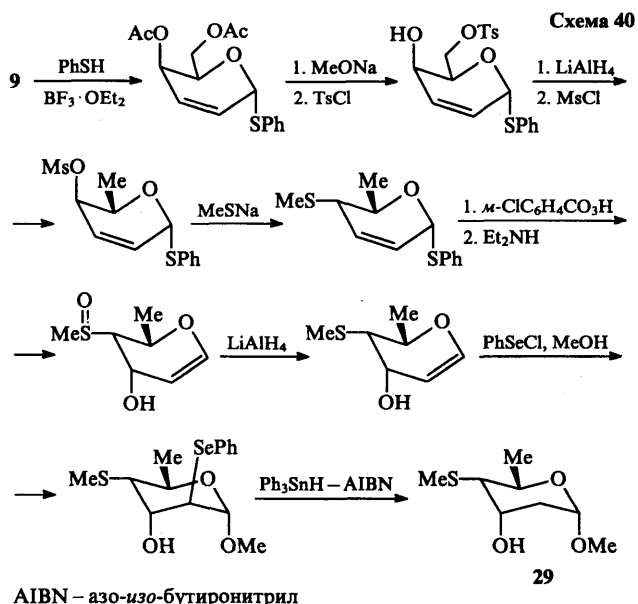


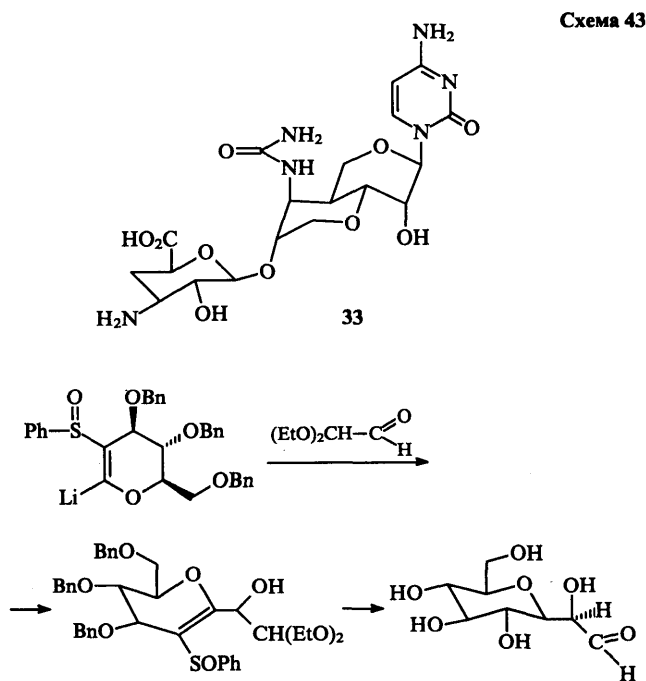
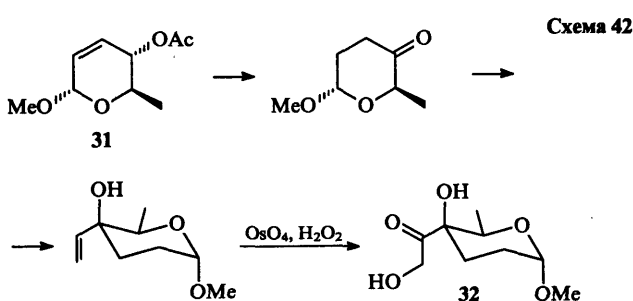
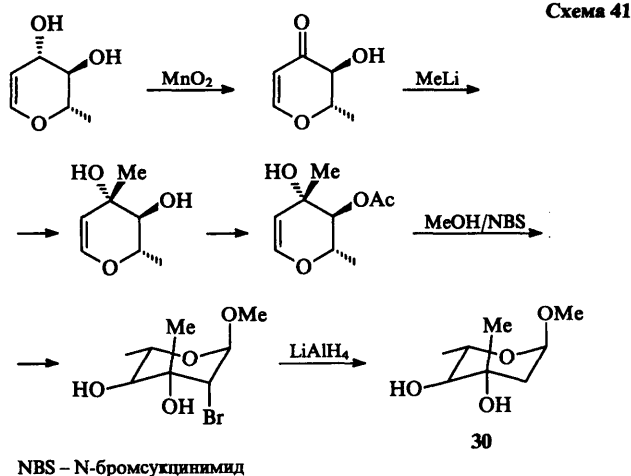
Схема синтеза тиосахара 29, входящего в состав трисахаридного фрагмента антибиотика, реализованная на основе три-О-ацетил-*D*-галактала 9, привлекательна стереоспецифичностью всех стадий и двукратным использованием реагента благодаря двойной связи гликального типа (схема 40).⁹³



Антибиотики оливоминин и хромоинин в составе трисахаридного фрагмента содержат *L*-оливомикозу 30. Ее синтез из *L*-рамнала 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-О-бензил-*D*-гликала было использовано производное винилития, полученное прямым литированием три-О-бензил-2-фенилсульфогалактала. Реакция с диэтилацеталем глиок-



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

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

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

Образование гликозидной связи с помощью N-иодсукцинимид (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-дибромбензолсульфамидом дает сульфамидобромид 40, легко конденсирующийся с калиевым алкоголятом гликала 41.

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

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

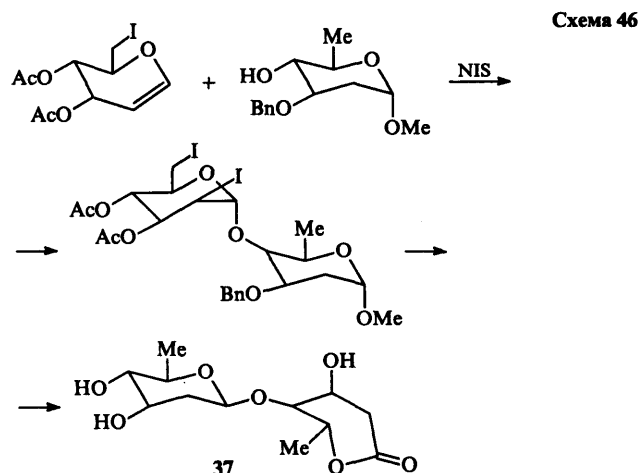
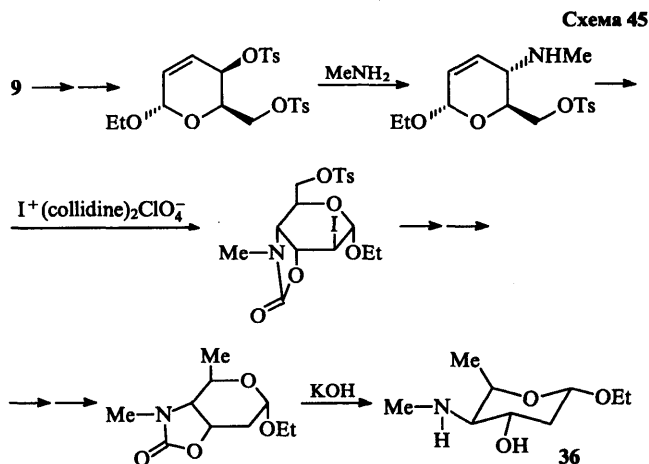
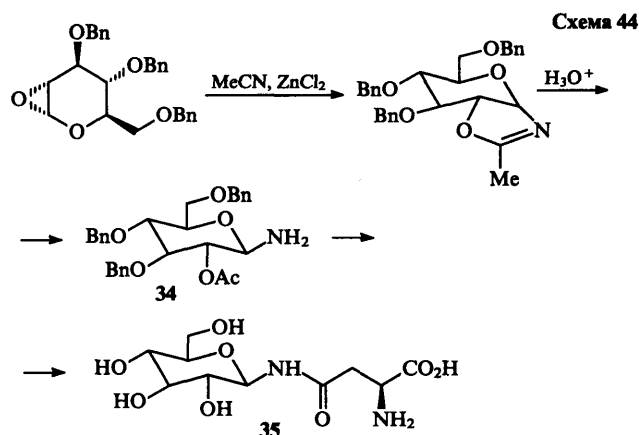
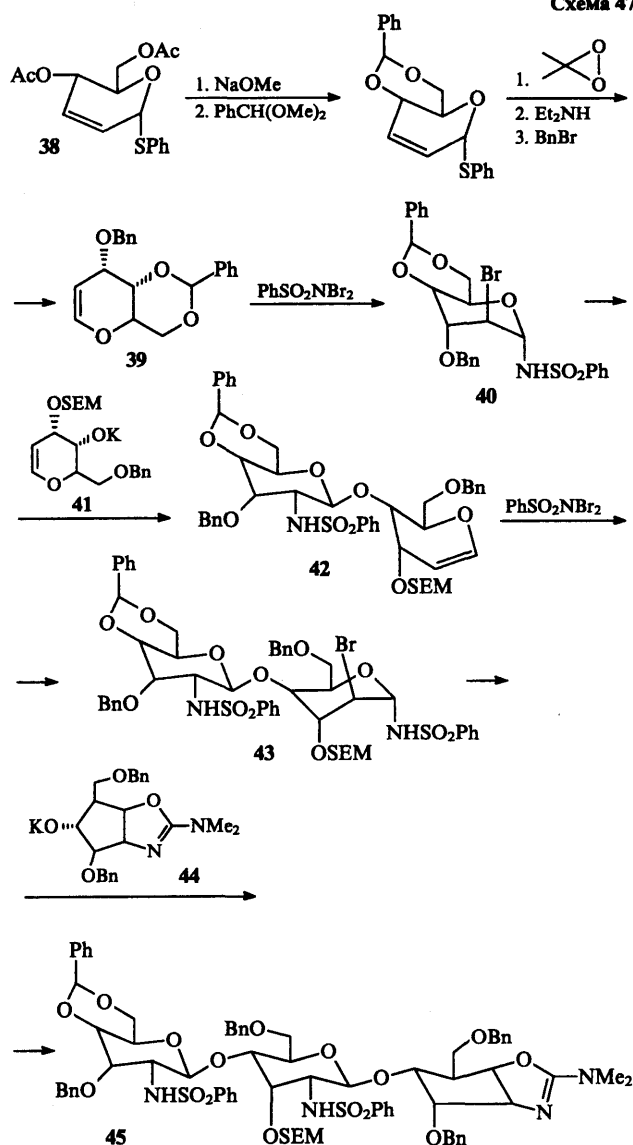


Схема 47



SEM – β-(триметилсилил)этоксиметил

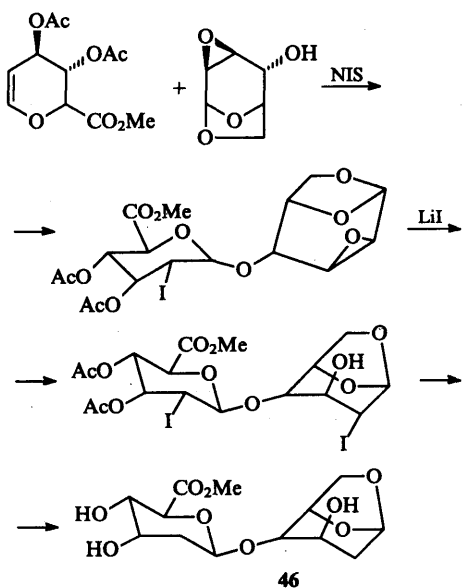


Схема 48

Папулакандин **50** относится к числу перспективных фунгицидов. В синтезе гликозидной части его молекулы примечательными стадиями являются кросс-сочетание оловоорганического производного глюколя **47** с арилбромидом **48** и окисление С-арилглюколя **49** диметилдиоксираном (схема 49).¹⁰²

Схема 49

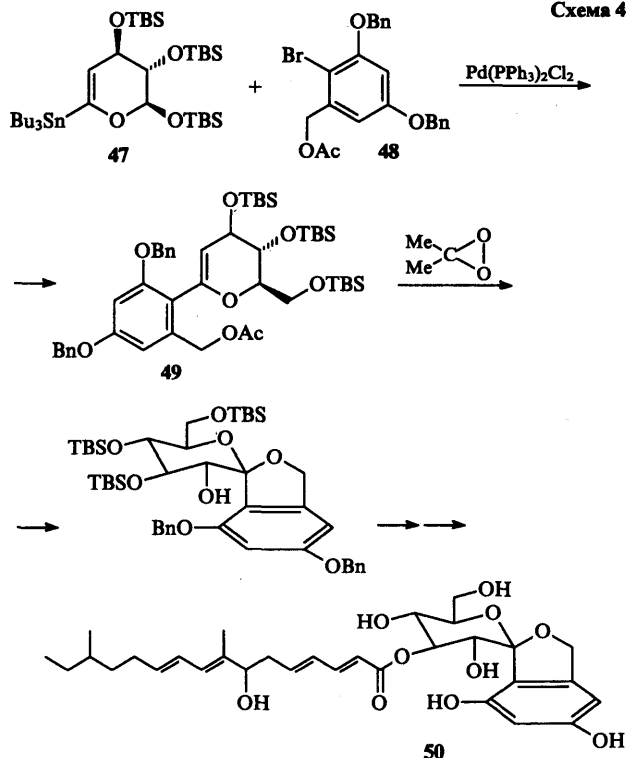
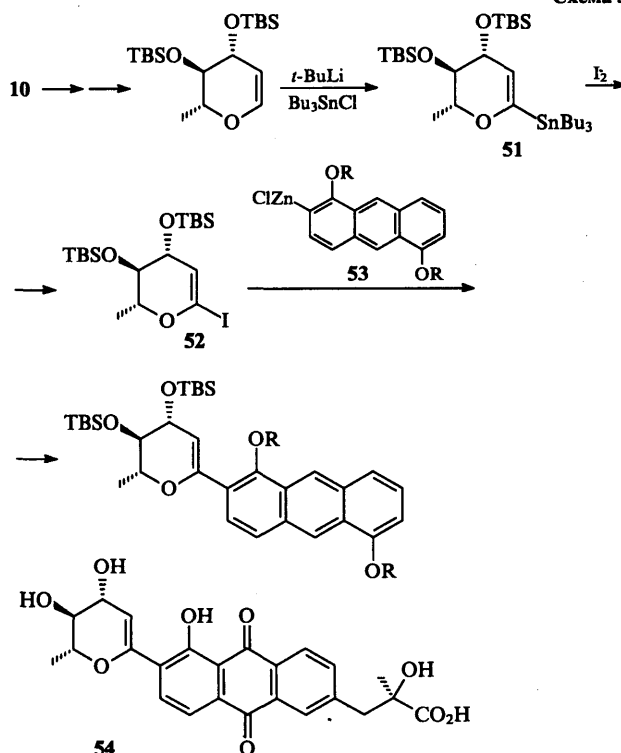


Схема 50

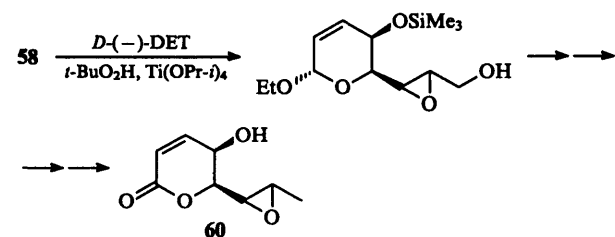
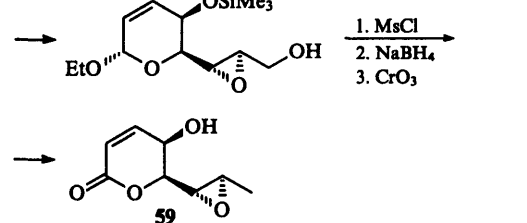
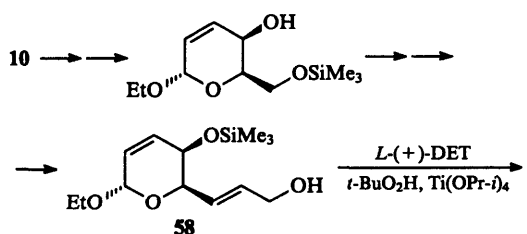
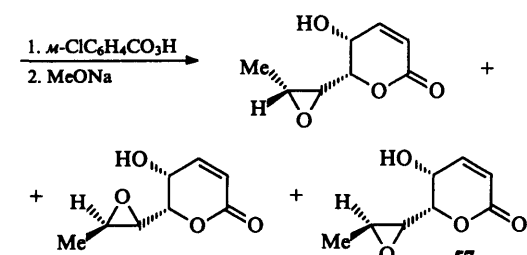
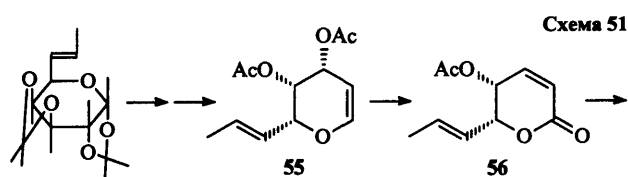


Для синтеза винеомиценона **В₂** **54** предложено использовать три-О-ацетил-*D*-глюкоаль **10**, превращенный в четыре стадии в оловоорганическое производное **51** и затем в винилиодид **52**. Ключевая стадия – сочетание соединения **52** с цинкарилом **53** – катализируется комплексом палладия (схема 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.

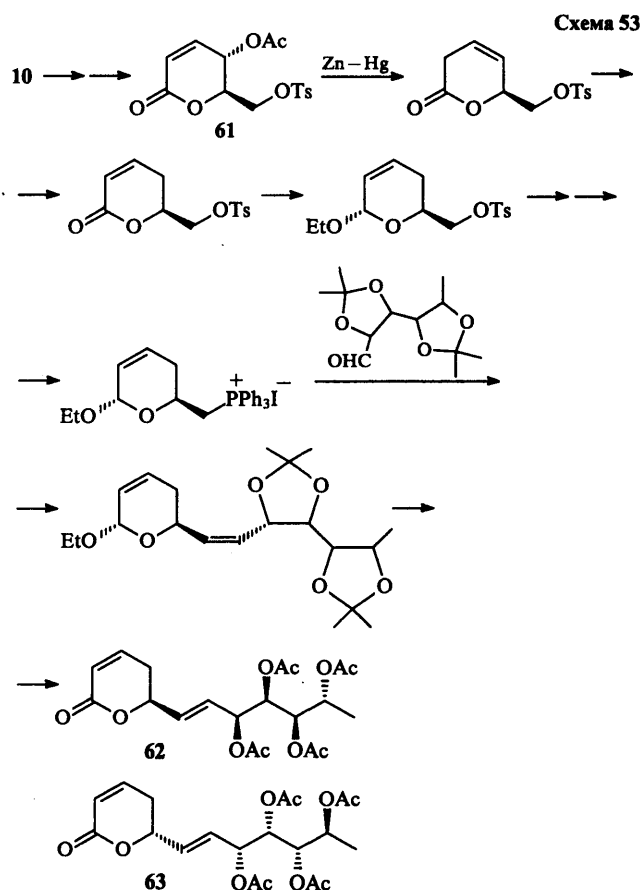
Так, синтезу дигидропиранового антибиотика асперлина, обладающего канцеростатической активностью, посвящен ряд работ. *D*-Энантиомер асперлина **57** получен из модифицированного галактала **55** (схема 51).⁷



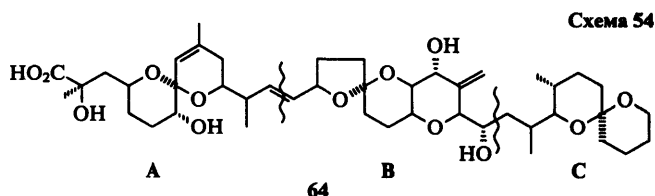
DET – диэтилтарtrat

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

Анамарин **63**, выделенный из растения рода *Hyptis*, имеет *R*-конфигурацию в пираноидном кольце и необычное α -глюкостроение C(6)-боковой цепи. Синтез энантиомерного ему (–)-анамарина **62** осуществлен из неопределенного лактона **61**, полученного из три-О-ацетил-*D*-глюкала **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*-глюкала **10** и тетра-О-ацетил-2-гидрокси-*D*-глюкала **11**. Как видно из схемы 55, конфигурация углеродного атома, содержащего метильную группу, в молекуле целевого ацетиленового сульфата **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-

Схема 55

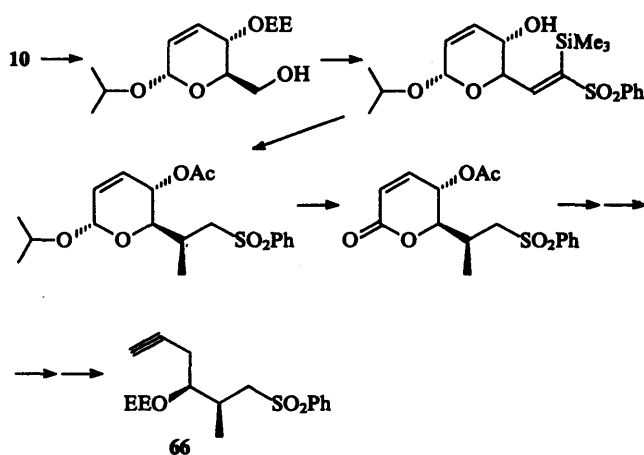
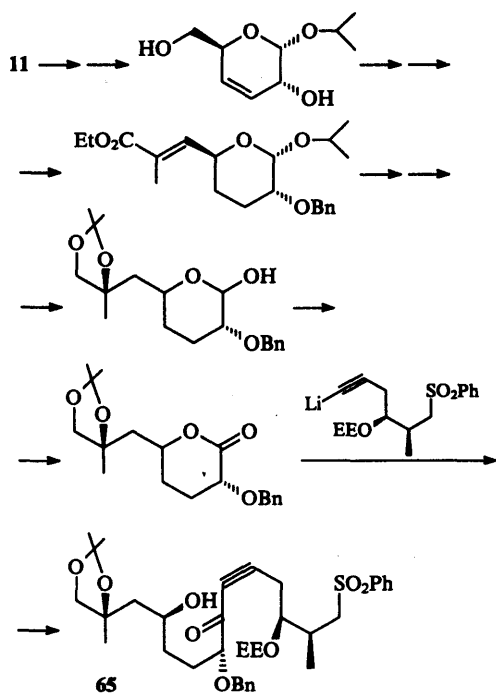
EE = EtOC₂H₄

Схема 56



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

Построение сегмента В (67) начинается реакцией три-О-ацетил-*D*-глюколя 10 с аллилтриметилсиланом. На схеме 57 представлены узловыи этапы этого синтеза.¹⁰⁷

Схема 57

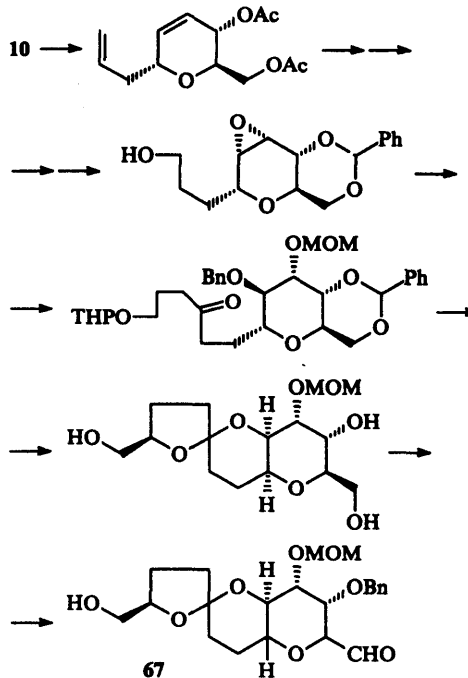
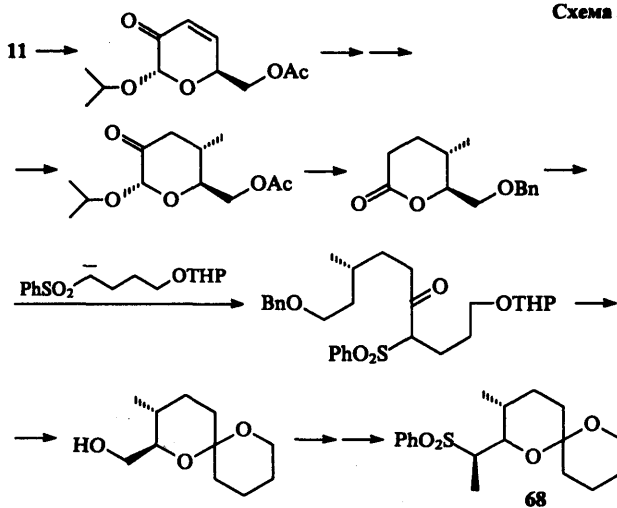
MOM = MeOCH₂

Схема 58



THP – тетрагидропиран-2-ил

Схема 59

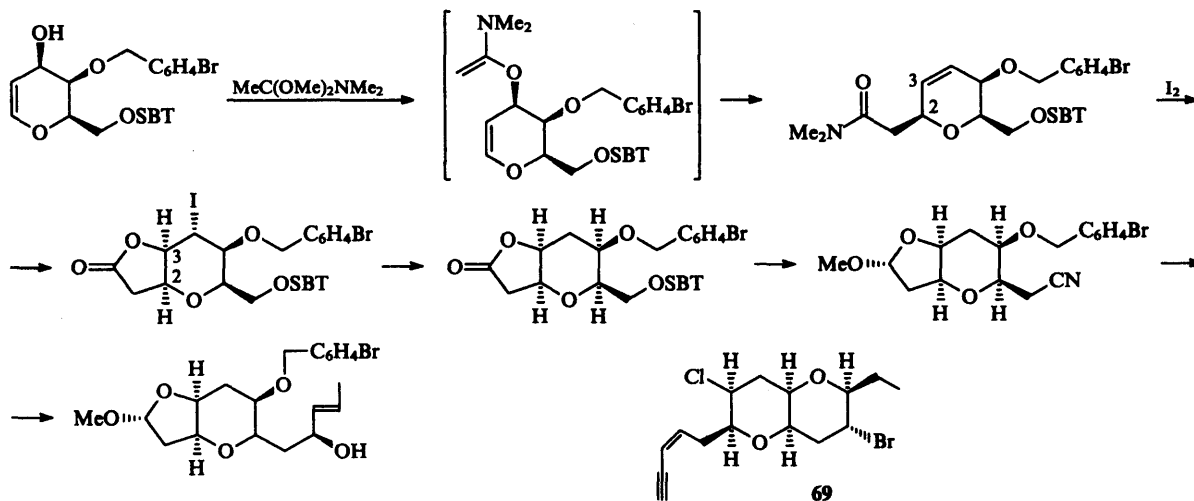
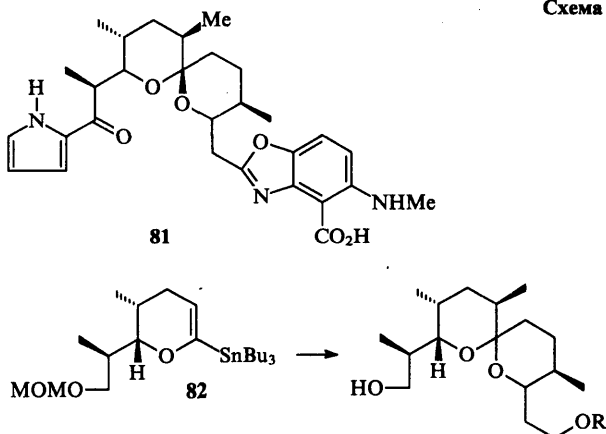


Схема 64



синтезировать из (2*R*,3*S*,6*R*)-6-аллил-3,6-дигидро-3-гидрокси-2-оксиметил-2Н-пирана **88** – продукта сочетания три-О-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 (8*R*,9*R*,11*S*,12*R*,15*R*,*S*,5*Z*,13*E*)-9,11,15-тригидрокси-8,12-окси-5,13-эйкозодиеновой кислоты **90** – стереоизомера природного метаболита арахидоновой кислоты (схема 67).¹²¹

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

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

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

Соединение **96**, синтез которого из ксилала достаточно прост, обладает способностью ингибировать биосинтез лейкотриена D_4 (схема 71).¹²⁶

Схема 65

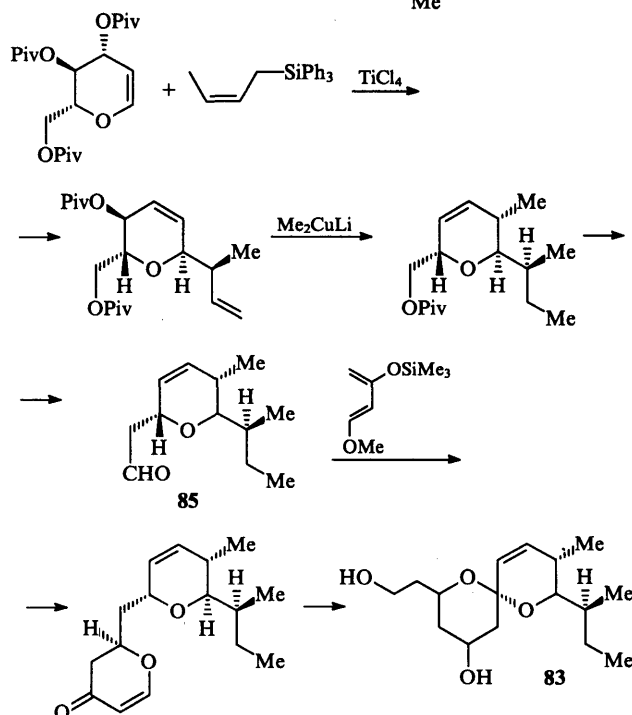
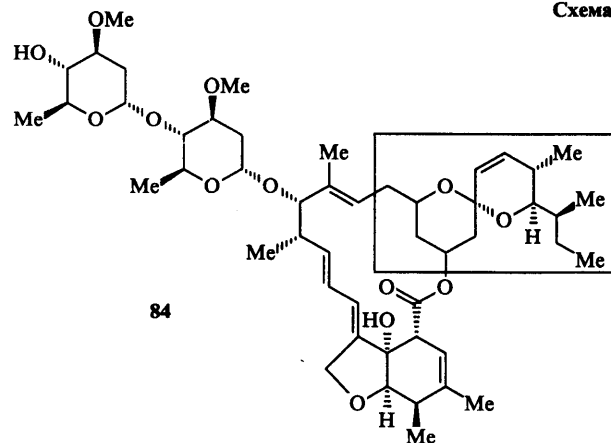
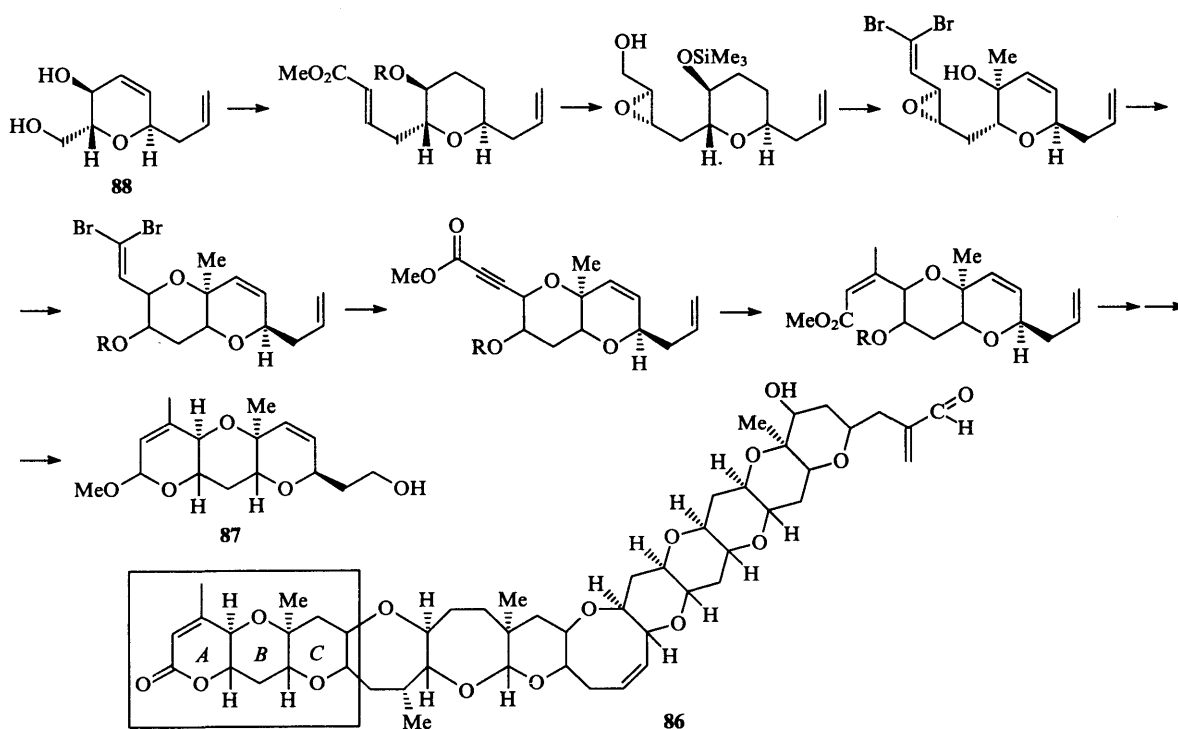
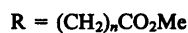
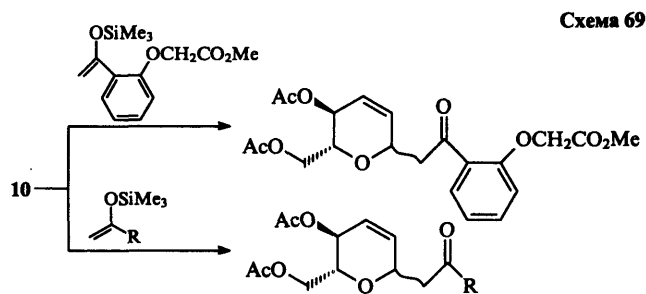
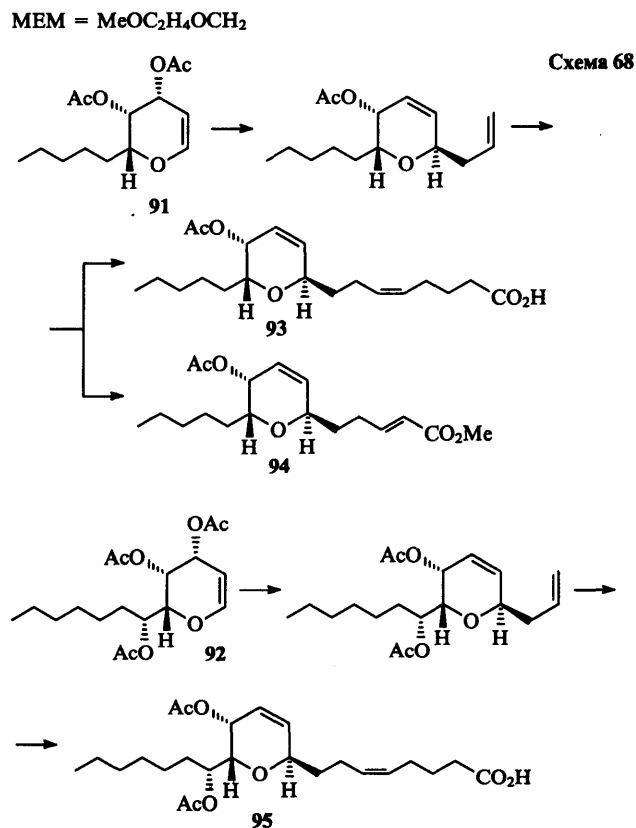
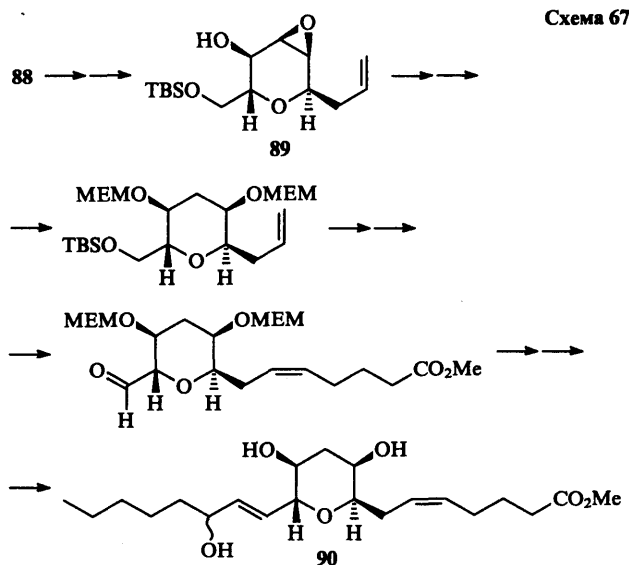


Схема 66





Ключевой стадией в схеме синтеза тетрагидропиранового аналога простагландина F_{2α} 97 из три-О-ацетил-*D*-глюкала 10 является свободнорадикальное аллилирование промежуточного фенилтиокарбоната 98 действием аллил-трибутилолова (схема 72).¹²⁷

Аналогичное превращение три-О-ацетил-*D*-глюкала 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 циклопентановый фрагмент с четырьмя хиральными центрами со строго определенной конфигурацией для каждого из них (схема 74).¹²⁹

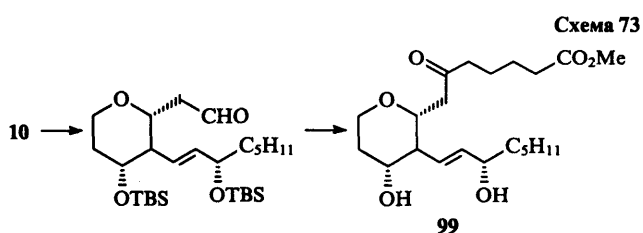
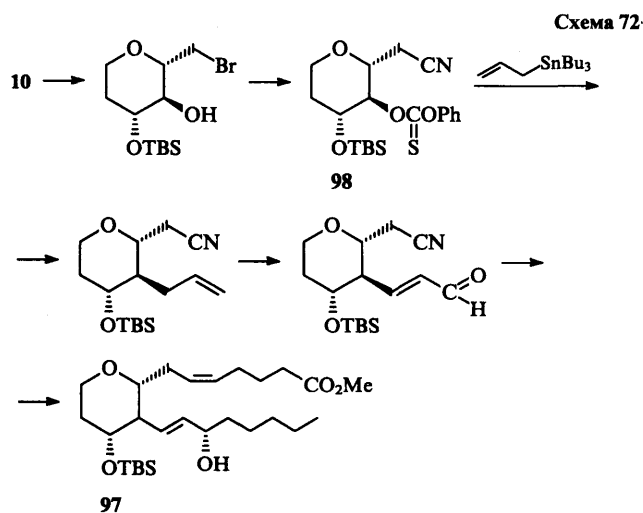
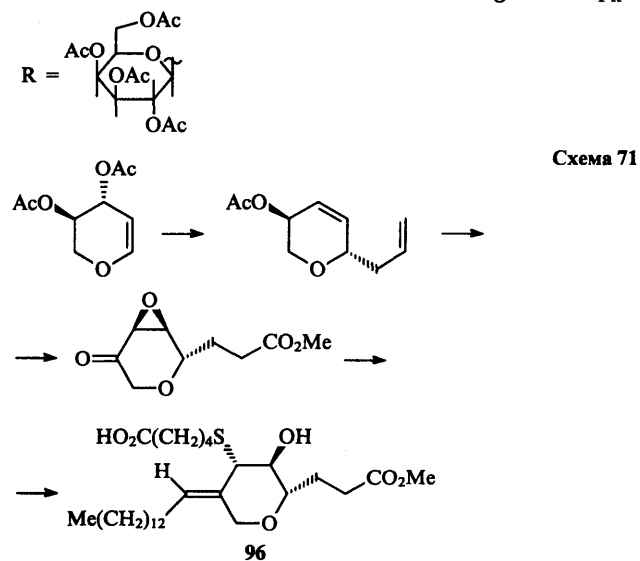
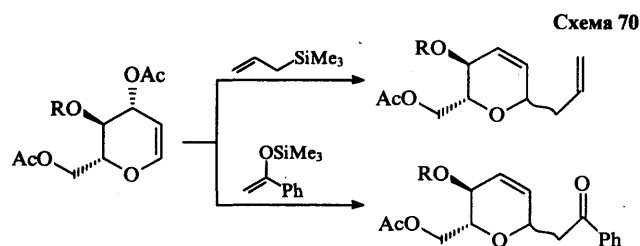
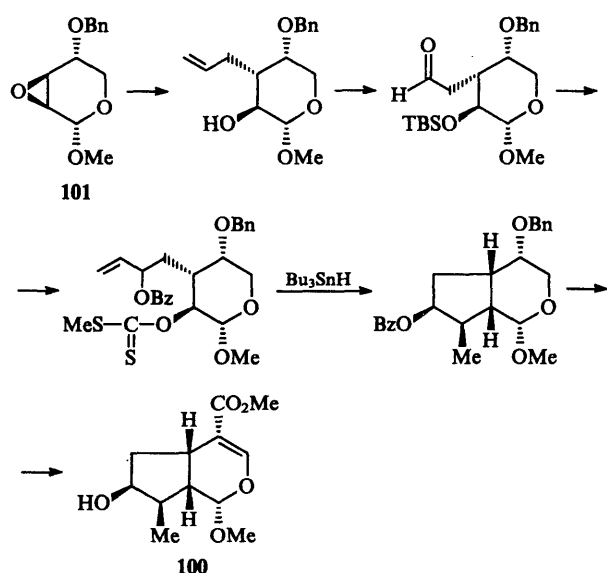
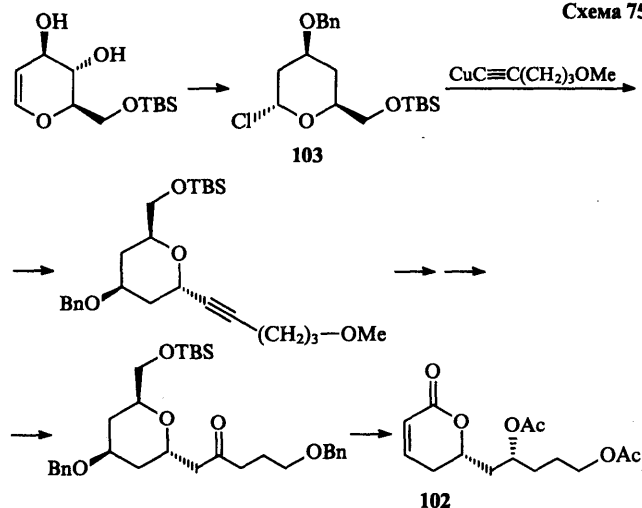


Схема 74



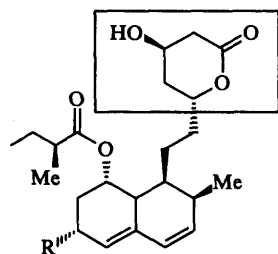
Один из фрагментов **102** молекулы антибиотика нистатина получен сочетанием ацетиленида меди с хлорпроизводным **103**, приготовленным из моносилилового эфира *D*-глюкаля (схема 75).¹³⁰

Схема 75



В последнее десятилетие большое внимание уделяется синтезу мевиноидов – 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).

Схема 76

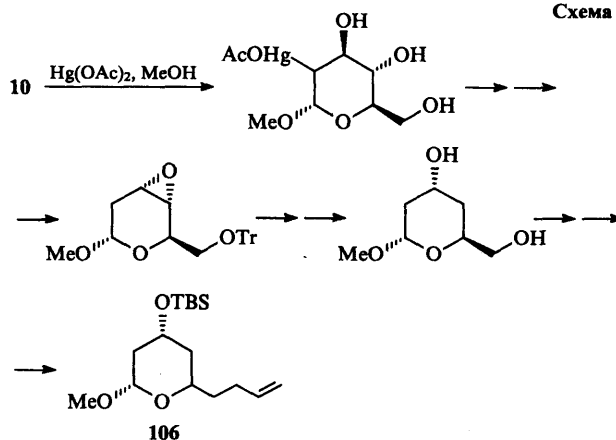


R = H (**104**), R = Me (**105**)

Один из подходов к синтезу лактонного фрагмента **106** молекулы (+)-компактина предусматривает¹³¹ метоксимер-

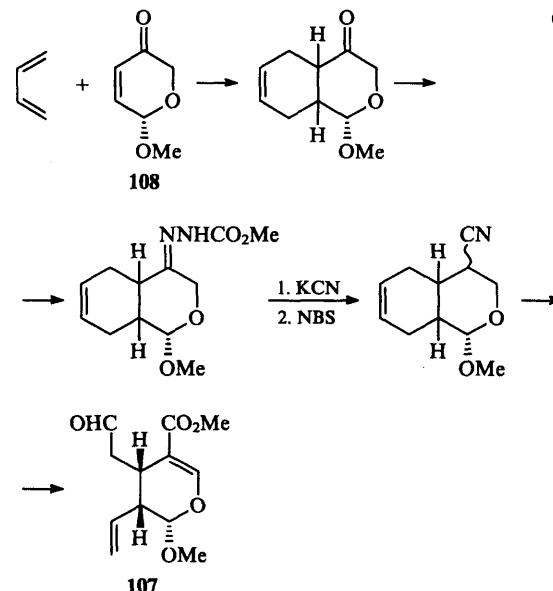
курирование исходного три-*O*-ацетил-*D*-глюкаля **10** с последующими трансформациями промежуточного эпоксида согласно схеме 77.

Схема 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

Схема 78



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*-кетенсилилацетата из производного *D*-ксилаля **110** и диплярное [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

Схема 79

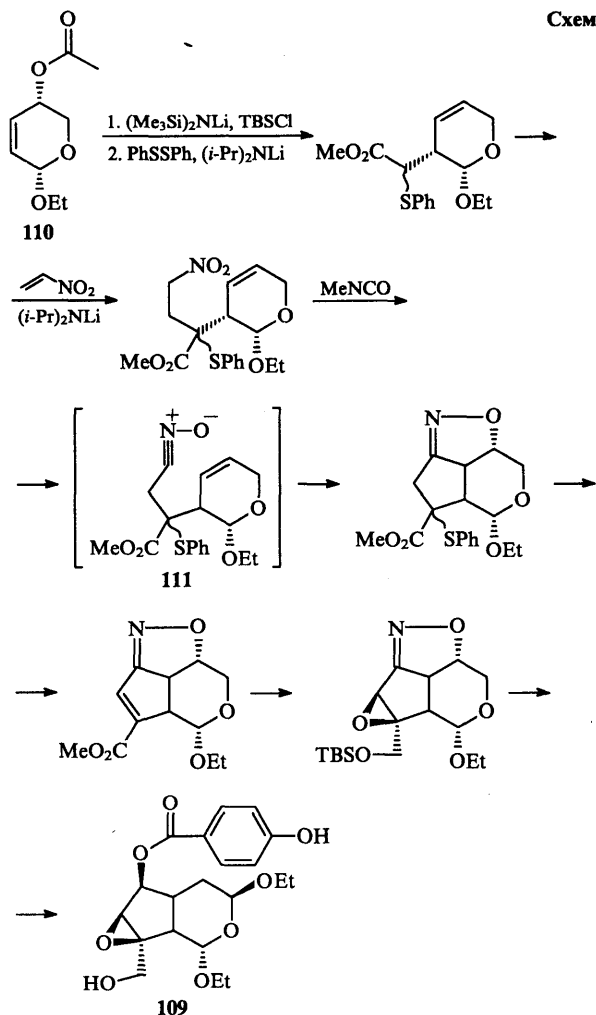
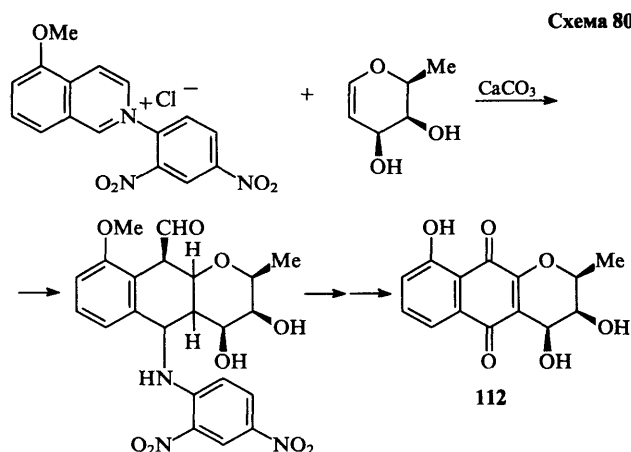


Схема 80



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

Наномицин 117 и его природный стереоизомер калафунгин 118 привлекли внимание высокой антимикробной 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 гранатицина 120 включает стадию конденсации цианфталида 121 с кетоамидом 122, полученным из ди-*O*-ацетил-*D*-рамналя.¹³⁸

Схема 81

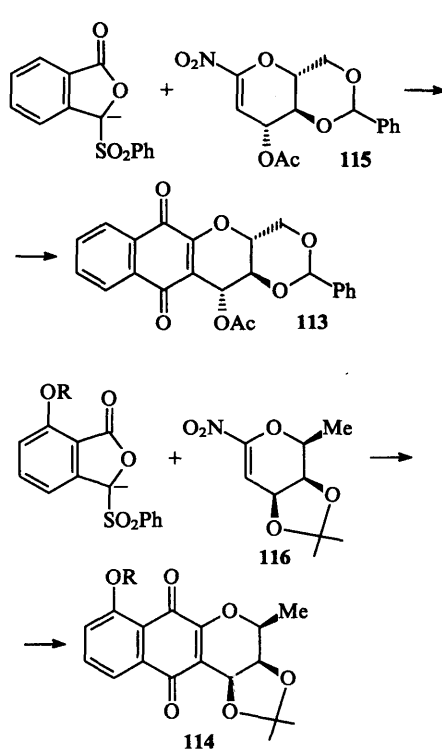


Схема 82

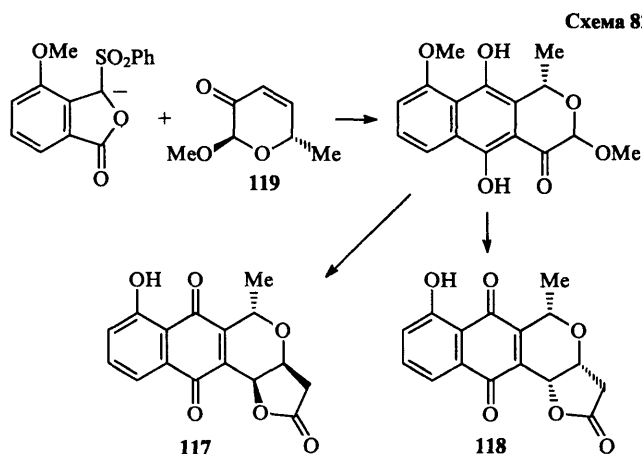
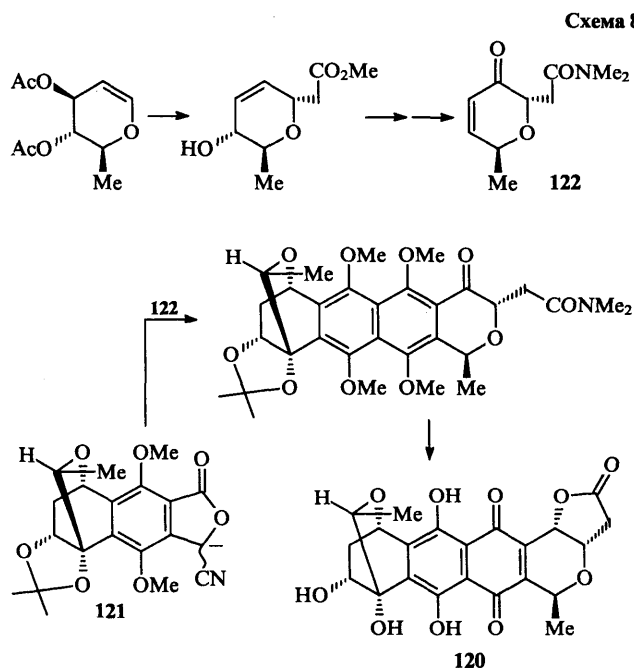


Схема 83



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.

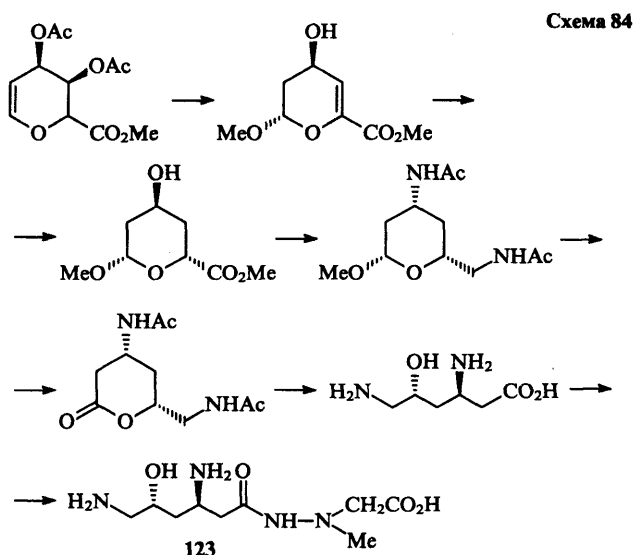
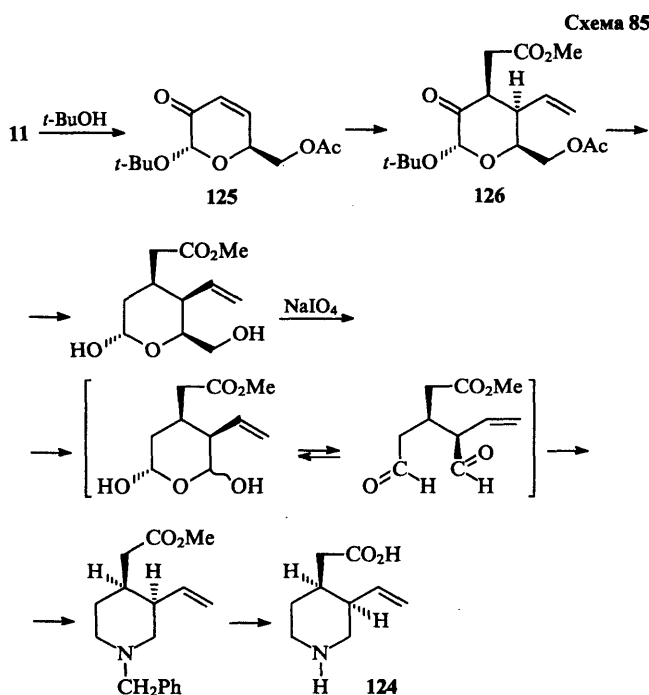
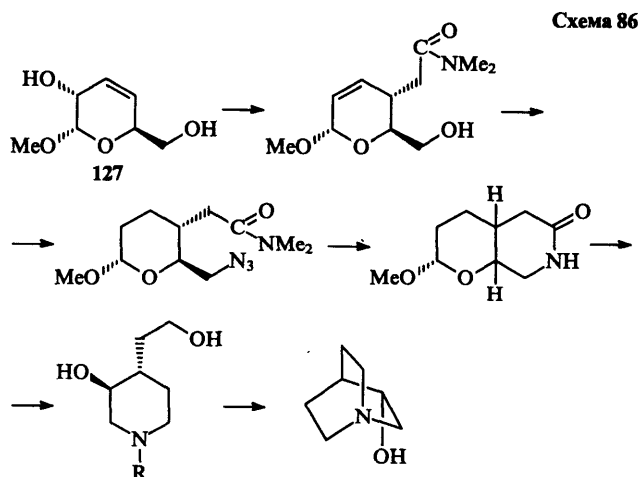


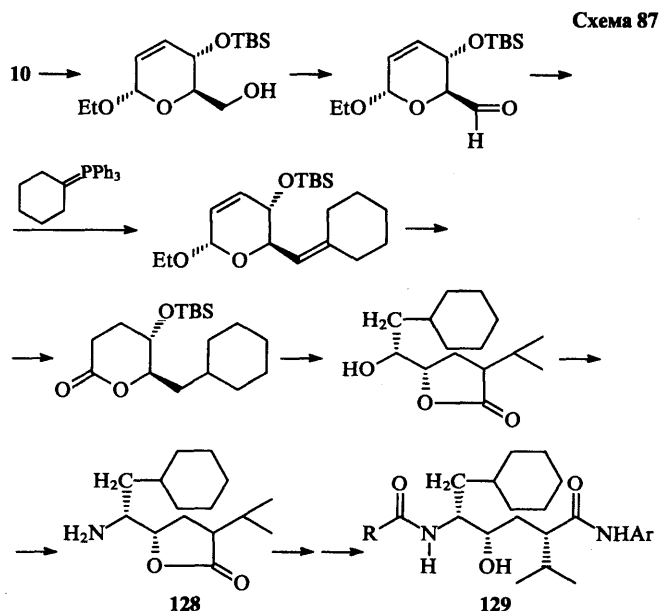
Схема 85 синтеза мерохинена **124** из тетра-О-ацетил-2-гидрокси-*D*-глюколя **11** включает стереоспецифичную стадию превращения енона **125** в кетозфир **126**, заключающуюся в 1,4-присоединении винилкупратного реагента и алкилировании енолята метилбромацетатом.¹⁴⁰



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



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

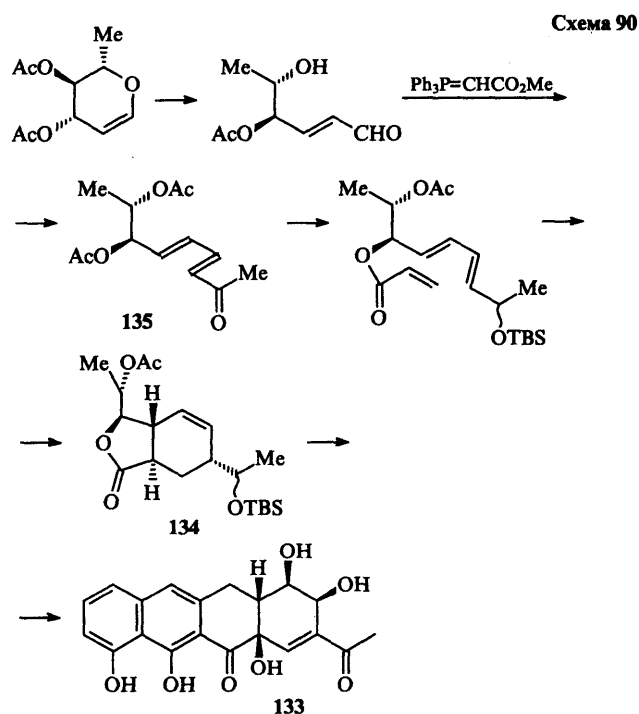
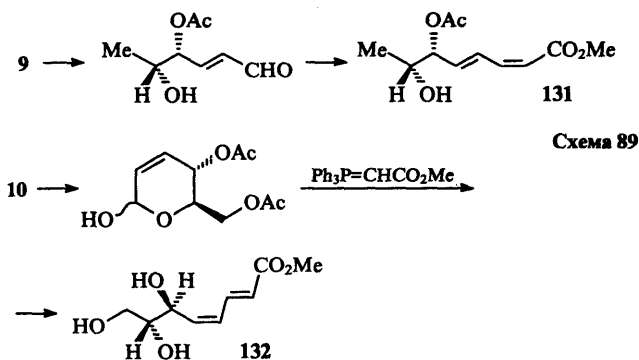
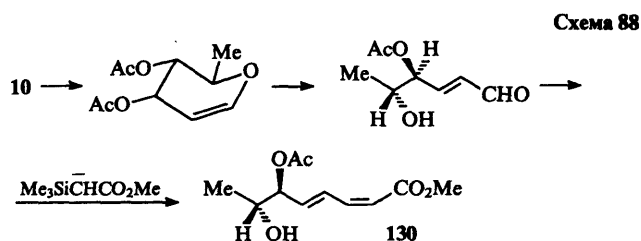


V. Дециклизация гликалей как основа синтеза природных соединений и их структурных аналогов

Продукты дециклизации гликалей 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 (6*R*,7*R*)- и (6*S*,7*R*)-дигидроксикислот **130** и **131** с 2*Z*,4*E*-конфигурацией двойных связей осуществлен из три-О-ацетил-*D*-глюколя **10** и три-О-ацетил-*D*-галакталя **9** (схема 88).^{143, 144}

Метод получения 2*E*,4*Z*-изомера **132** основан на двухстадийном превращении три-О-ацетил-*D*-глюколя **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-О-ацетил-*L*-рамналя (схема 90).¹⁴⁵

Реакция 2-метоксикарбонилхинона 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

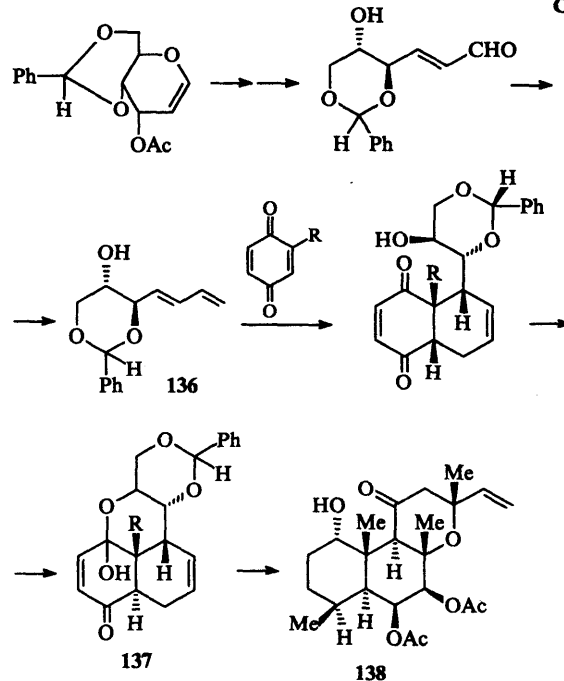
Тетрагидрофурановые фрагменты 139 и 140 антибиотиков тетроназина и тетрономицина синтезированы на основе гекпенталей 141 – продукта дециклизации ди-О-ацетил-*L*-рамналя (схема 92).¹⁴⁷

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 триацетоксигексеналь 143, полученный из три-О-ацетил-*D*-глюколя (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-О-бензоил-*D*- и ди-О-бензоил-*L*-арабиналей (схема 94).

Продукты кислотной дециклизации эфиров гликалей оказались удобными исходными веществами для построе-

Схема 91



R = CO₂Me

Схема 92

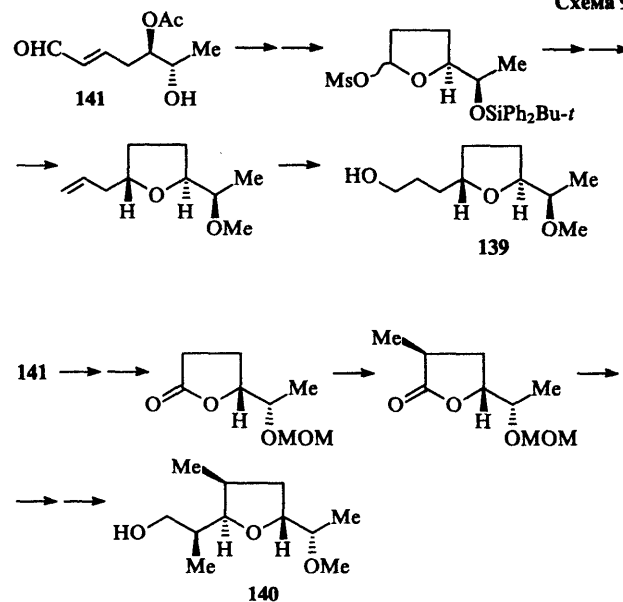
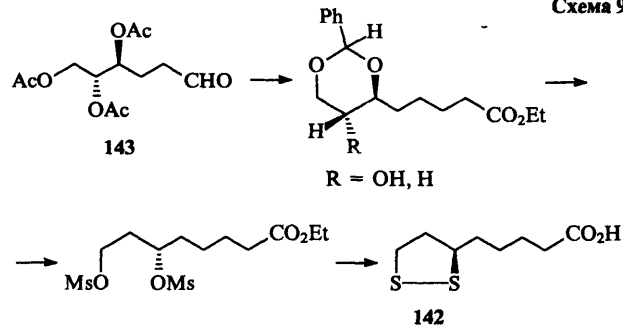
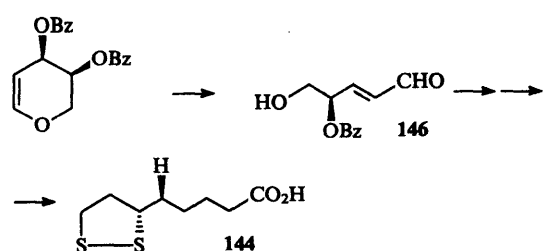
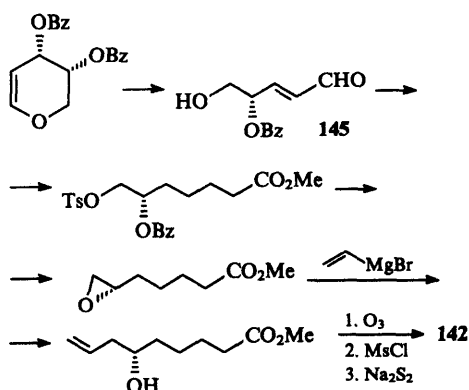
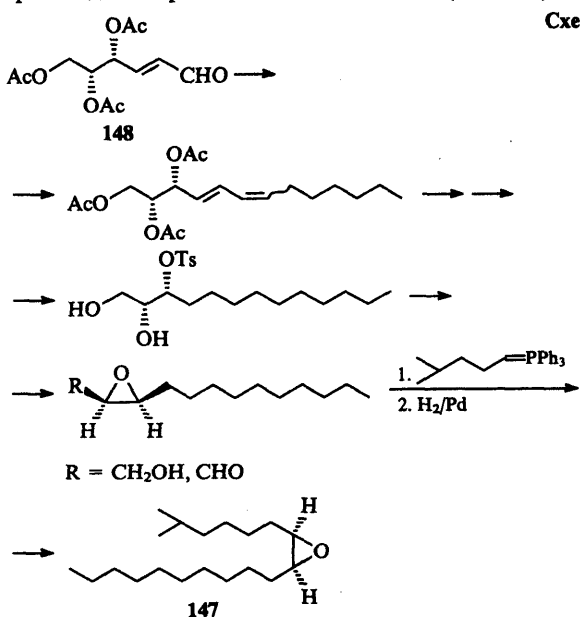


Схема 93

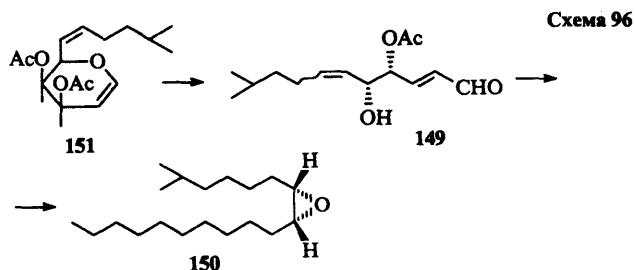




ния молекул открытоцепных феромонов насекомых. Так, феромон непарного шелкопряда (+)-*цис*-диспарлур 147 синтезирован из (4*R*,5*R*)-4,5,6-триацетокси-2*E*-гексенала 148 – производного три-*O*-ацетил-*D*-галактала (схема 95).^{150, 151}

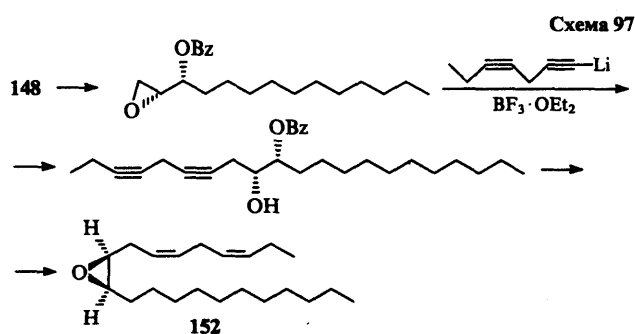


Ключевой синтон 149 для (–)-*цис*-диспарлура 150 получен путем дециклизации модифицированного *D*-галактала 151 (схема 96).¹⁰

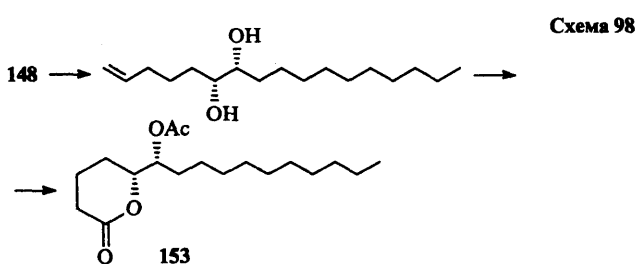


α,β -Непредельный альдегид 148 послужил в качестве исходного соединения в синтезе (3*Z*,6*Z*,9*S*,10*R*)-*цис*-9,10-эпокси-3,6-генэйкозадиена 152 – основного компонента поло-

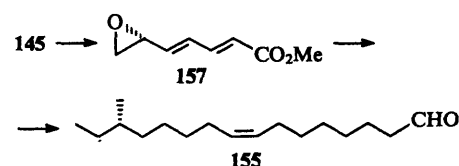
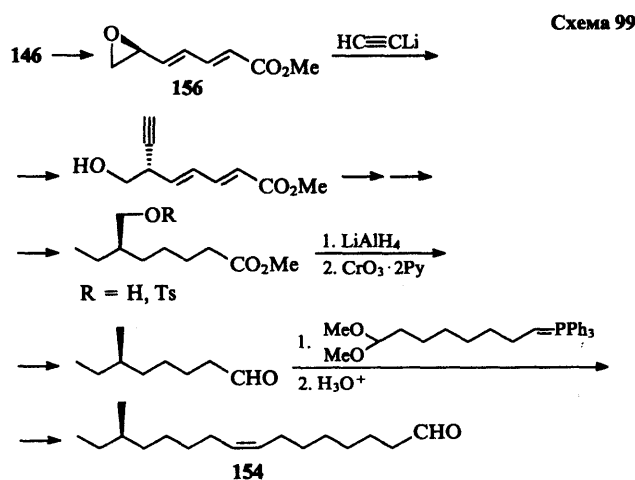
вого феромона американской белой бабочки *Hypanthia cunea drury* (схема 97).¹⁵²



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



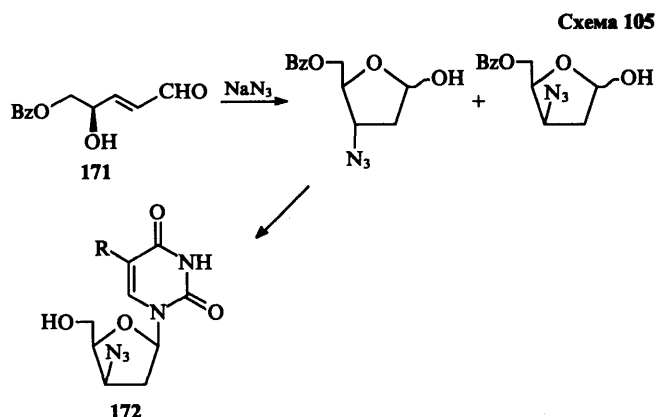
Ключевой стадией в синтезе агрегационного феромона жуков-кожедоев рода *Trogoderma* – (14*R*,8*Z*)-трогодермала, 154 и его (14*S*,8*Z*)-энантиомера 155 – из альдегидов 145, 146 является стереоспецифичная реакция их производных – (6*S*,2*E*,4*E*)- и (6*R*,2*E*,4*E*)-метил-6,7-эпокси-2,4-гептадиеноатов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



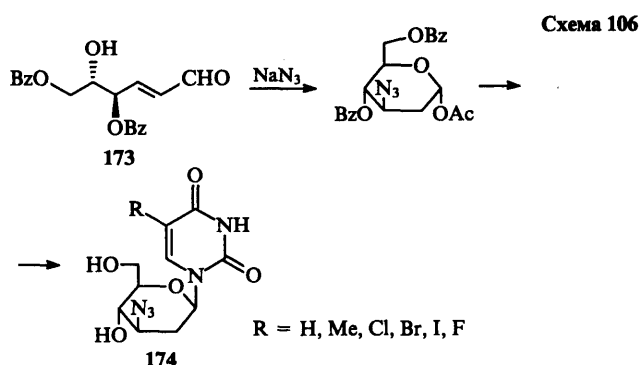
Шестиуглеродные блоки с двумя хиральными центрами, приготовленные из гликалей на основе гексоз, применены в синтезе сфинголипидов.

Так, описан высокоэффективный стереоконтролируемый синтез *D*-эритро-*C*₁₈-сфингозина 158, базирующийся на

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'-дидезоксигексозуридин 174 (схема 106).¹⁶⁰ Описаны синтезы аналогов азидотимидина на основе продуктов дециклизации эфиров гликалей из гексоз.¹⁶¹



Как видно из обзора, изучение реакций гликалей переслало рамки собственно химии углеводов и позволило выявить их богатые возможности в приложении к энантиоспецифическому синтезу. Нельзя не обратить внимание на то обстоятельство, что именно на основе гликалей можно получить блок-синтоны, 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, гликалы быстро займут почетное место в ряду источников хирального углерода, имеющих общее значение для синтеза сложных природных соединений, их аналогов и производных.

Литература

1. E. Fischer, K. Zach. *Sitz. ber. Kgl. preuss. Akad. Wiss.*, **16**, 311 (1913)
2. R. J. Ferrier. *Adv. Carbohydrate Chem.*, **20**, 67 (1965)
3. R. J. Ferrier. *Adv. Carbohydrate Chem. Biochem.*, **24**, 199 (1969)
4. Н. К. Кочетков, А. Ф. Свиридов, М. С. Ермоленко, Д. В. Яшунский, О. С. Чижов. *Углеводы в синтезе природных соединений*. Наука, Москва, 1984
5. T. D. Inch. *Tetrahedron*, **40**, 3161 (1984)
6. К. А. Кочетков, А. Ф. Свиридов. *Биоорг. химия*, **17**, 293 (1991)
7. А. Г. Толстикова, В. Н. Одинокоев, Г. А. Толстикова. *Журн. Всесоюзного хим. о-ва им. Д. И. Менделеева*, **36**, 400 (1992)
8. R. J. Ferrier, N. Prasad. *J. Chem. Soc., C*, 570 (1969)
9. A. G. Tolstikov, O. F. Prokopenko, R. Kh. Yamilov, G. A. Tolstikov. *Mendelev Commun.*, **64** (1991)
10. A. G. Tolstikov, O. F. Prokopenko, L. M. Khalilov, L. V. Spirikhin, G. A. Tolstikov. *Mendelev Commun.*, **51** (1991)
11. А. Г. Толстикова, О. Ф. Прокопенко, А. А. Панасенко, Л. В. Спирихин, В. Н. Одинокоев, Г. А. Толстикова. *Журн. орг. химии*, **27**, 798 (1991)
12. S. J. Eitelman, R. H. Hall, A. Jordaan. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 595 (1978)
13. M. Sharma, R. K. Brown. *Can. J. Chem.*, **44**, 2825 (1966)
14. J. Lancelin, L. Morin-Allory, P. Sinay. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 355 (1984)
15. A. Furstner, H. Weidmann. *J. Org. Chem.*, **54**, 2307 (1989)
16. R. Csuk, A. Furstner, B. J. Glanser. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1149 (1986)
17. J. Sudha, S. N. Suryawanshi, D. S. Bhakuni. *Indian J. Chem.*, **26B**, 866 (1987)
18. J. Pollon, L. Levellin, J. Wilianes. *Synthesis*, 758 (1989)
19. Jane Chi-Ya Cheng, U. Hacksell, G. Doyle Daves. *J. Org. Chem.*, **50**, 2778 (1985)
20. R. E. Ireland, D. Norbeck. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3279 (1985)
21. R. E. Ireland, C. S. Wilcox, S. Thaisrivongs. *J. Org. Chem.*, **43**, 786 (1978)
22. A. Fernandez-Mayorales, A. Marra, M. Trumtel. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2537 (1989)
23. V. Pedretti, A. Veyrieres, P. Sinay. *Tetrahedron*, **46**, 77 (1990)
24. R. Boeckman, A. B. Charette, T. Asberom, B. Iohwson. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7553 (1987)
25. F. Acramone, A. Bargiotti, G. Casinelli, L. Senpino. *J. Med. Chem.*, 733 (1976)
26. R. Halcomb, M. Wittman, A. Olson, S. Ardarli, S. Hanessian, A. Di Marco, A. Casarra, C. Dasdia, A. Necco, P. Reggiani, S. Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5080 (1991)
27. R. U. Lemieux, D. R. Lenebach. *Can. J. Chem.*, **43**, 94 (1965)
28. S. Sabegam, S. Neira. *J. Org. Chem.*, **56**, 5468 (1991)
29. V. Bolitt, Ch. Nioskowski, S. G. Lee, G. Falk. *J. Org. Chem.*, **55**, 5812 (1990)
30. Y. Ito, T. Ogawa. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2723 (1987)
31. M. Perez, G. M. Beau. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 75 (1989)
32. A. Barrett, T. Miller. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1873 (1988)
33. I. Borowiecka, P. Lipka, M. Michalska. *Tetrahedron*, **44**, 2067 (1988)
34. R. Ewans, J. H. Schauble. *Synthesis*, 551 (1987)
35. G. Vite, R. Alonso, B. Fraser-Reid. *J. Org. Chem.*, **54**, 2268 (1989)
36. R. Friezen, S. Danishefsky. *Tetrahedron*, **46**, 103 (1990)
37. R. Halcomb, S. Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6661 (1989)
38. J. Gervag, S. Danishefsky. *J. Org. Chem.*, **56**, 5448 (1991)
39. A. G. Tolstikov, E. E. Savateeva, L. V. Spirikhin, G. A. Tolstikov. *Mendelev Commun.*, 133 (1991)
40. А. Г. Толстикова, Е. Е. Саватеева, Л. В. Спирихин, В. Р. Султанмуратова, Г. А. Толстикова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, **9**, 2165 (1991)
41. S. Danishefsky, G. F. Kerwin. *J. Org. Chem.*, **47**, 3803 (1982)
42. R. D. Dawe, B. Fraser-Reid. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1180 (1981)
43. R. D. Dawe, B. Fraser-Reid. *J. Org. Chem.*, **49**, 522 (1984)
44. J. Herscovici, K. Mileka, L. Boumaiza, K. Antonakis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1995 (1990)
45. J. Herscovici, S. Delatre, K. Antonakis. *J. Org. Chem.*, **52**, 5691 (1987)
46. D. Grierson, M. Bouin, H. P. Husson. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4645 (1984)
47. F. D. Heras, A. S. Felix, R. P. Fernandez. *Tetrahedron*, **39**, 1617 (1983)
48. M. B. Yunker, D. E. Plaumann, B. Fraser-Reid. *Can. J. Chem.*, **55**, 4002 (1977)
49. S. Valverde, M. Bernabi, S. Garcia-Ochoa, A. Gomes. *J. Org. Chem.*, **55**, 2294 (1990)
50. K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, M. E. Duggan. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 925 (1986)
51. G. Casiraghi, M. Cornia, L. Colombo, G. Rossu, G. Fava, M. Belicchi, L. Zetta. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5549 (1988)
52. G. Casiraghi, M. Cornia, G. Rossu, L. Zetta, G. Fava, M. Belicchi. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3323 (1988)
53. S. Czernecki, V. Dechavanne. *Can. J. Chem.*, **61**, 533 (1983)
54. V. Bellosta, S. Czernecki, D. Avenel, S. E. Bahig, H. Giller-Pandrant. *Can. J. Chem.*, **68**, 1364 (1990)
55. R. A. Outten, G. S. Doyle Daves. *J. Org. Chem.*, **54**, 29 (1989)
56. U. Hacksell, G. Doyle Daves. *J. Org. Chem.*, **48**, 2870 (1983)
57. 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.Iwczak, 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.Lebanc, J.Rokach. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 285 (1987)
75. Y.Lebanc, B.J.Fitzsimmons. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2889 (1989)
76. Y.Lebanc, 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. *Carbohydr. Res.*, **98**, 193 (1981)
80. B.Roth, H.Roak. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1255 (1988)
81. F.Gonzales, S.Lesage, A.Perlin. *Carbohydr. 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.Толстикова, О.Ф.Прокопенко, Л.М.Халилов, В.Н.Одинокоев, Г.А.Толстикова. *Журн. орг. химии*, **24**, 1341 (1988)
87. А.Г.Толстикова, О.Ф.Прокопенко, Р.Х.Ямилов, Л.В.Спирихин, Г.А.Толстикова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1705 (1991)
88. А.Г.Толстикова, О.Ф.Прокопенко, Л.М.Халилов, В.Н.Одинокоев, Г.А.Толстикова. *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.Толстикова, О.Ф.Прокопенко, Л.В.Спирихин, Г.А.Толстикова. *Биорг. химия*, **19**, 262 (1993)
122. А.Г.Толстикова, О.Ф.Прокопенко, Л.В.Спирихин, В.Р.Султанмуратова, В.Т.Одинокоев, Г.А.Толстикова. *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.Толстикова, Е.Е.Саватеева, Г.А.Толстикова, М.В.Хахалина, Л.В.Спирихин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1285 (1992)
125. А.Г.Толстикова, О.Ф.Прокопенко, Г.А.Толстикова, Л.В.Спирихин, В.Р.Султанмуратова, А.А.Берг. *Изв. АН СССР. 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.Толстикова, Е.Е.Саватеева, Г.А.Толстикова, Л.В.Спирихин, Л.М.Халилов, В.Н.Одинокоев. *Биорг. 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)

GLYCAL 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