

Левоглюкозенон: свойства, реакции и использование в тонком органическом синтезе

М.С.Мифтахов, Ф.А.Валеев, И.Н.Гайсина

Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
450054 Уфа, пр. Октября, 71, факс (3472)35 – 6066

В обзоре рассмотрены получение, структура, химические свойства и использование 1,6-ангидро-3,4-дидезокси-β-D-пиранозен-2-она (левоглюкозенона) в синтезе природных соединений.

Библиография — 67 ссылок.

Оглавление

I. Введение	922
II. Получение, строение и механизм образования левоглюкозенона	922
III. Химические синтезы левоглюкозенона	924
IV. Реакции левоглюкозенона и его производных	924
V. Использование левоглюкозенона в синтезе природных соединений	930

I. Введение

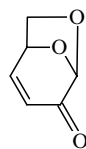
Левоглюкозенон (1,6-ангидро-3,4-дидезокси-β-D-пиранозен-2-он) — сахарный енон, получаемый при катализируемом кислотами пиролизе целлюлозы и родственных материалов, привлекает внимание исследователей уникальностью строения и как источник введения хиральных центров в стереоспецифичных синтезах природных объектов. В структуре левоглюкозенона сочетаются 6,8-диоксацикло[3.2.1]октанный каркас, еноновая система, сильно активированные кетогруппа и ацетальный центр. Эффективная фасная дифференциация атаки реакционных партнеров, вызываемая 1,6-ангидромостиком, а также координирующий и «кооперативный» эффекты «клешнеобразных» ацетальных атомов кислорода обеспечивают легкость протекания и высокую регио- и стереоселективность большинства превращений с участием левоглюкозенона. Левоглюкозенон «самозащищен» в виде внутреннего ацетала, термически стабилен и перегоняется без заметного разложения. Он легко образует димерные и олигомерные продукты уплотнения, в определенных условиях может генерировать высокореакционноспособные оксидопириллиевые идиы. Левоглюкозенон зарекомендовал себя как хороший акцептор Михаэля и мощный диенофил в реакциях Дильса–Альдера, дипольного циклоприсоединения и т.д.

Хотя левоглюкозенон известен более 20 лет,¹ в органическом синтезе он до сих пор нашел лишь ограниченное применение. Видимо, это связано с определенными труднос-

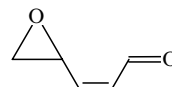
тями в синтезе, очистке и работе с этим соединением, а также с отсутствием обзорных работ на данную тему. Мы полагаем, что представленный в статье материал стимулирует работу отечественных химиков в этом направлении.

II. Получение, строение и механизм образования левоглюкозенона

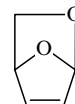
Начиная с 70-х годов внимание исследователей направлено на изучение структуры, механизма образования и свойств левоглюкозенона (1), являющегося одним из основных летучих продуктов катализируемого кислотами термолиты целлюлозы и родственных углеводов.¹ Вначале этому соединению ошибочно приписывали другие эмпирические и структурные формулы: 4,5-эпоксид-2(Z)-пентенала ($C_5H_6O_2$) (2),² 1,5-ангидро-2,3-дидезокси-β-D-пент-2-енофуранозы ($C_5H_6O_2$) (3)³ и др. Основные затруднения при установлении структуры 1 были связаны с некорректной интерпретацией данных масс-спектрометрии: пик m/z 98, соответствующий формуле $C_5H_6O_2$, принимали за пик молекулярного иона.



1



2



3

М.С.Мифтахов. Профессор, доктор химических наук, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов ИОХ УНЦ РАН. Телефон: (3472)35 – 5288

Ф.А.Валеев. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории.

И.Н.Гайсина. Кандидат химических наук, научный сотрудник той же лаборатории.

Круг научных интересов авторов: полные синтезы низкомолекулярных биорегуляторов

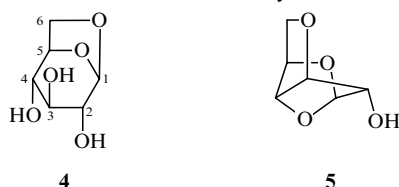
Дата поступления 10 мая 1994 г.

Позднее Гальперн и соавт.,⁴ исследовав полученный в аналогичных условиях продукт термолиты целлюлозы с помощью ЯМР, УФ-, ИК-, масс-спектрометрии и осмометрии, пришли к выводу, что он имеет молекулярную формулу $C_5H_6O_3$ и представляет собой 1,6-ангидро-3,4-дидезокси-β-D-пиранозен-2-он (1), получивший тривиальное название левоглюкозенон.

Структура левоглюкозенона была подтверждена и принята в дальнейшем и другими авторами.^{5–10} В частности, в 1985 г. при помощи хромато-масс-спектрометрии с приме-

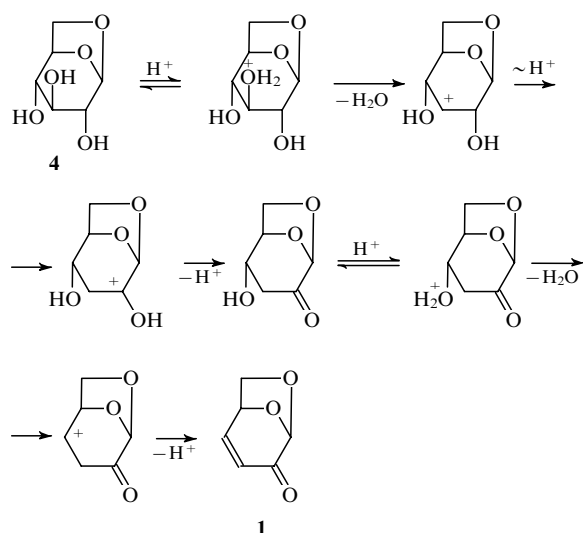
нием как электронного удара, так и химической ионизации, была определена¹¹ точная масса молекулярного иона (126.0327), что соответствовало эмпирической формуле $C_6H_6O_3$. Ион с m/z 98.0381 оказался вторичным, образующимся в результате фрагментации левоглюкозенона с выбросом CO. На основании данных спектров ЯМР 1H и ^{13}C было также установлено, что шестичленный цикл левоглюкозенона имеет конформацию конверта.¹²

Пиролиз целлюлозы — сложный процесс, приводящий в зависимости от условий к разнообразным продуктам.^{13–18} Так, при пиролизе в вакууме (300–500°C) с высоким выходом получается левоглюкозан — 1,6-ангидро- β -D-глюкопираноза (**4**); при атмосферном давлении, вследствие сочетания реакций *транс*-гликозилирования и дегидратации D-глюкозных остатков целлюлозы, образуются левоглюкозенон **1** и 1,4:3,6-диангидро- β -D-глюкопираноза (**5**).¹⁷ Быстрое удаление левоглюкозана и других ангидросахаров предотвращает их дальнейшие трансформации в олигосахариды, распад на другие летучие компоненты и солеобразование. Присутствие кислотного катализатора способствует дегидратации и обугливанию, при этом образуются левоглюкозенон, другие ненасыщенные соединения и уголь.¹⁸



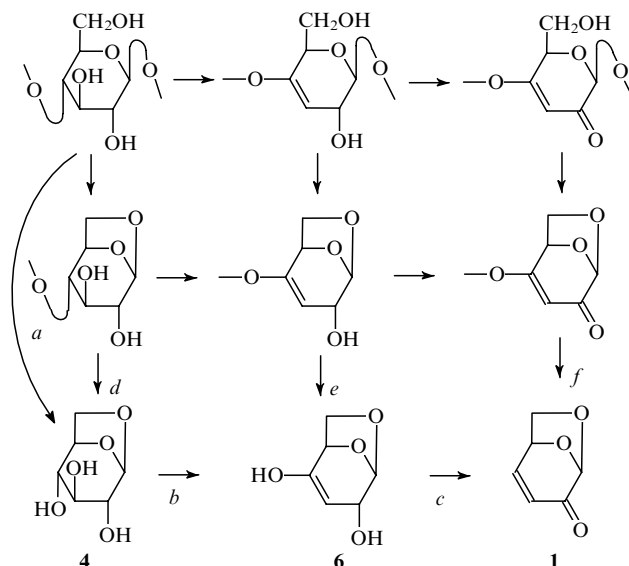
В результате исследований влияния условий проведения реакции на выход левоглюкозенона^{17–21} найдены оптимальные параметры процесса: температура 300°C, атмосферное давление и концентрация фосфорной кислоты 1%.

Предложен механизм катализируемых кислотами одно-типных реакций термического разложения целлюлозы, D-глюкозы и левоглюкозана.²² Хиральные центры C(1) и C(5) левоглюкозана **5** не затрагиваются в процессе трансформаций, поэтому левоглюкозенон, полученный из оптически активного левоглюкозана ($[\alpha]_D^{25} = -55^\circ$, $c = 0.5$, H_2O), хирален ($[\alpha]_D^{25} = -52.7^\circ$, $c = 1.0$, $CHCl_3$).



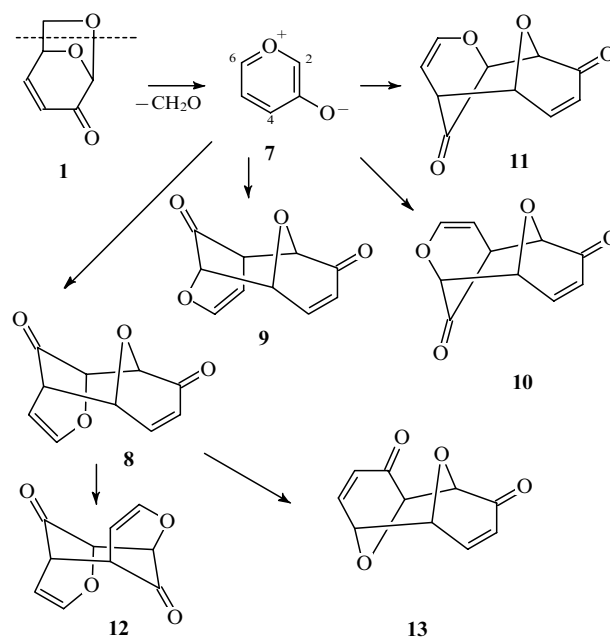
Наиболее важной является третья стадия предложенного механизма, которая включает 1,2-гидридный сдвиг от атома C(2) к карбониевому центру C(3) и образование более устойчивого гидроксикарбониевого иона. Альтернативный 1,2-гидридный сдвиг, приводящий к гидроксикарбониевому иону при C(4), по-видимому, не происходит, так как соответствующий изомер левоглюкозенона не найден в составе пиролизата.²³

Впоследствии для идентификации первичных продуктов распада целлюлозы и родственных соединений применяли метод пиролиза в точке Кюри.⁷ По этому методу образец подвергался кратковременному нагреванию до фиксированной температуры в атмосфере инертного газа-носителя. Благодаря относительно низкой температуре исключалось превращение первичных продуктов. В работе⁷ была предложена следующая схема пиролиза:

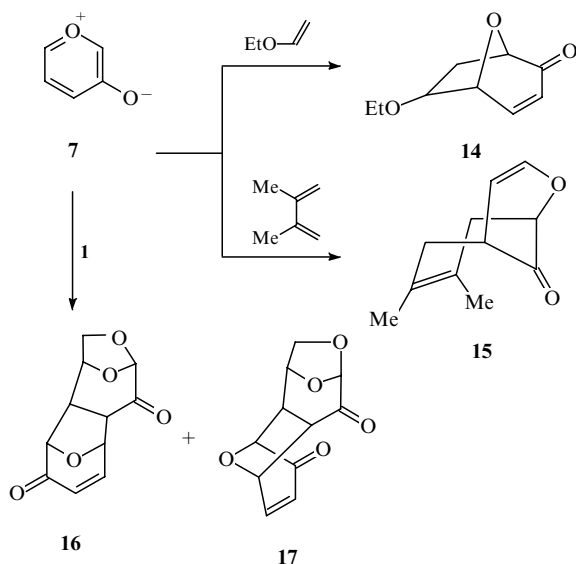


Соединения **1**, **4** и **6** могут образовываться не только по маршрутам *a*, *b* или *c*, но также через полимерные ангидро- и дезоксисахарные блоки (стадии *d–f*). Однако прямых доказательств этому еще не получено.

Левоглюкозенон может подвергаться пиролитическому деформилированию, давая 3-оксидопириллиевый интермедиат **7**.²⁵ Высокоакционноспособный илид **7** легко димеризуется по схеме $[6\pi + 4\pi]$, образуя четыре региоизомерных аддукта — *эндо* (**8**, **9**) и *экзо* (**10**, **11**) соответственно. Ситуация осложняется тем, что каждый из этих аддуктов, в свою очередь, претерпевает аллильные перегруппировки, давая по два новых димера. Так, для первичного аддукта (**8**) это будут бисвиниловый эфир **12** и бисенон **13**.



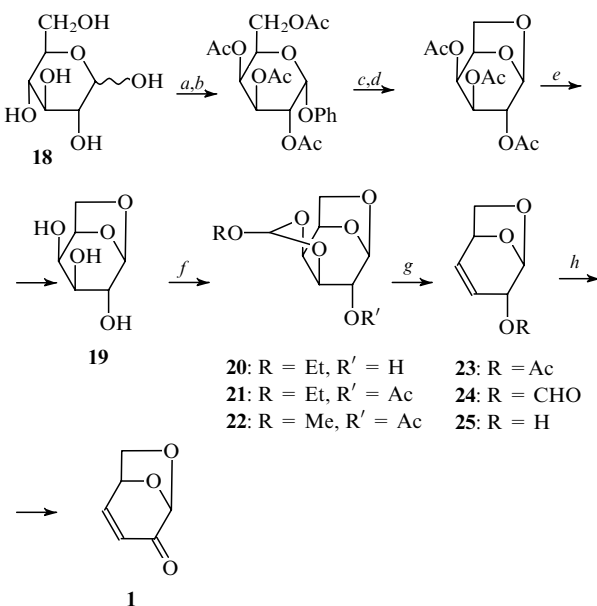
В реакциях термического циклоприсоединения 3-оксидопирилливое производное **7** проявляет себя и как 4π-электронная система (присоединение этилвинилового эфира и образование бициклического енона **14**), и как 6π-электронная компонента (присоединение по положениям 2 и 4 в реакции с 2,3-диметилбутадиеном и образование бициклического винилового эфира **15**). Кроме того, илид **7** вступает в реакцию [4π + 2π]-циклоприсоединения с левоглюкозеноном, давая аддукты **16** и **17**.



Таким образом, 3-оксидопирилливый интермедиат **7** может конденсироваться сам с собой, с олефинами и диенами в термически допускаемых электроциклических реакциях. Все это обуславливает разнообразие продуктов пиролиза.

III. Химические синтезы левоглюкозенона

В работе ²⁶ описан синтез левоглюкозенона из D-галактозы (**18**).

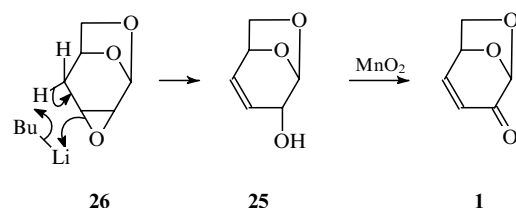


a) AcONa–Ac₂O; b) H⁺, PhOH; c) NaOH–H₂O; d) Ac₂O, Py; e) NaOMe; f) (RO)₃CH, H⁺, DMF; g) Ac₂O, Cat; h) MnO₂

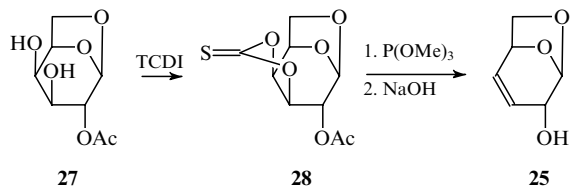
1,6-Ангидро-β-D-галактопиранозу (**19**), полученную из D-галактозы, выдерживали с 4 экв. триэтилортоформата в

растворе *N,N*-диметилформамида в присутствии каталитических количеств H₂SO₄ в течение 12 ч. После соответствующей обработки реакционной смеси выделили 3,4-этоксиацеталь 1,6-ангидро-β-D-галактопиранозы (**20**) с выходом 95%. На ключевой стадии восстановительного декарбоксилирования, этоксиацеталь **20** или его ацетильные производные **21** и **22** кипятили в растворе уксусного ангидрида, содержащего катализатор. Наиболее высокий выход 1,6-ангидро-2-ацетил-3,4-дидезокси-β-D-эритро-гекс-3-енопиранозы (**23**) (в отсутствие Ac₂O может образовываться соответствующее 2-формилпроизводное **24**) был достигнут при использовании водного оксида циркония (выход олефина **23** составил 88%). На заключительной стадии в результате аллильного окисления **25** под действием MnO₂ получали левоглюкозеноном.

Келль и соавт.²⁷ разработали схему синтеза левоглюкозенона, ключевой стадией которой является перегруппировка эпоксида **26**²⁸ в аллиловый спирт **25**.



Те же авторы предложили более практичный путь к енону **1**, исходя из галактоманнана каменного ореха. Пиролиз этого полисахарида с последующим ацетонированием дает моноизопренилденпроизводное 1,6-ангидро-β-D-галактопиранозы. Его ацетилирование и обработка водной кислотой приводит к соединению **27**. Из последнего реакцией с *N,N'*-тиокарбонилдиимидазолом (TCDI) в кипящем 2-бутаноне получен кристаллический тионкарбонат **28**. В результате многочасового нагревания **28** с триметилфосфитом и действия щелочи образуется аллиловый спирт **25**.



В работе ²⁹ описан способ получения левоглюкозенона из глюкозы. Реакция проводится в диметилформамиде при 70–120°C в присутствии концентрированной H₂SO₄.

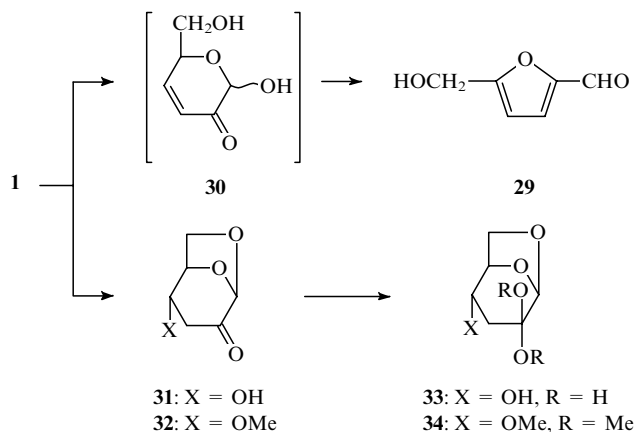
Заметим, что ни один из перечисленных способов синтеза левоглюкозенона не может конкурировать с пиролизом целлюлозы, который остается наиболее экономичным и эффективным методом его получения, несмотря на такие недостатки, как низкий выход продукта и необходимость работы с относительно большими объемами твердых целлюлозных материалов.

IV. Реакции левоглюкозенона и его производных

1. Катализируемые кислотами и основаниями реакции левоглюкозенона

У левоглюкозенона имеются три реакционных центра: углерод-углеродная двойная связь, кетогруппа и гликозидная ангидросвязь. Каждая из этих групп в зависимости от условий процесса может реагировать селективно.

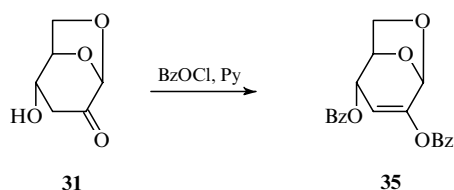
При нагревании левоглюкозенона с водными растворами минеральных кислот образуется 5-гидроксиметилфурфурол (29).¹⁷ При этом вначале разрывается 1,6-ангидросвязь левоглюкозенона и получается 3,4-дидезокси-D-глицеро-гекс-3-енопираноз-2-улоза (30), которая и является интермедиатом в кислотно-катализируемой дегидратации гексоз в фурфурол 29.



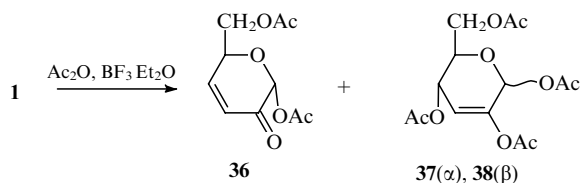
Нагревание левоглюкозенона в водной уксусной кислоте дает промежуточный продукт присоединения воды по двойной связи — 1,6-ангидро-3-дезокси-D-эритро-гексопираноз-2-улозу (31). Соединение 31 может быть легко отделено от левоглюкозенона 1 экстракцией последнего хлороформом. Высокая растворимость 31 в воде обусловлена гидратацией кетогруппы и образованием гем-диола 33, что подтверждено данными спектроскопии ПМР.

Кислотно-катализируемое присоединение метанола к двойной связи левоглюкозенона при использовании системы MeOH–HCl первоначально дает 4-O-метил-2-улозу 32, которая затем быстро превращается в диметилацеталь 34 с почти количественным выходом. Гидролиз 34 опять приводит к 4-O-метил-2-улозе 32.

Попытки бензоилирования 4-гидроксигруппы 31 бензоилхлоридом в пиридине привели (через стадии последовательной енолизации и бензоилирования кетогруппы) к 1,6-ангидро-2,4-ди-O-бензоил-3-дезокси-β-D-эритро-гекс-2-енопиранозе (35).



1,6-Ангидридное кольцо левоглюкозенона легко раскрывается в условиях ацетоллиза в присутствии BF₃·Et₂O в качестве катализатора, что приводит к диацетату 36. Аномерные тетраацетаты 37 и 38 образуются в меньших количествах в результате исчерпывающего ацетилирования енона.



Реакции присоединения по 3,4-двойной связи левоглюкозенона также катализируются основаниями. В присутствии небольших количеств триэтиламина левоглюкозенон в воде

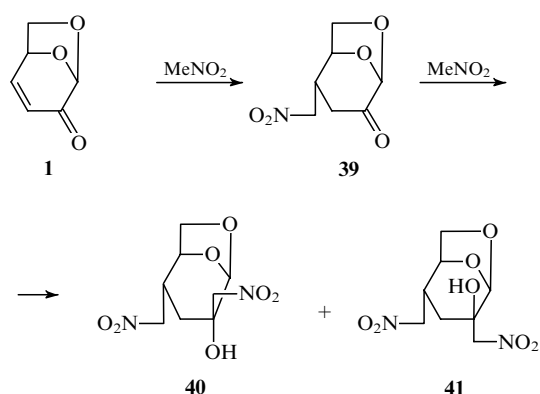
или безводном метаноле дает с хорошим выходом аддукты 31 и 32 соответственно.

2. Присоединение по Михаэлю

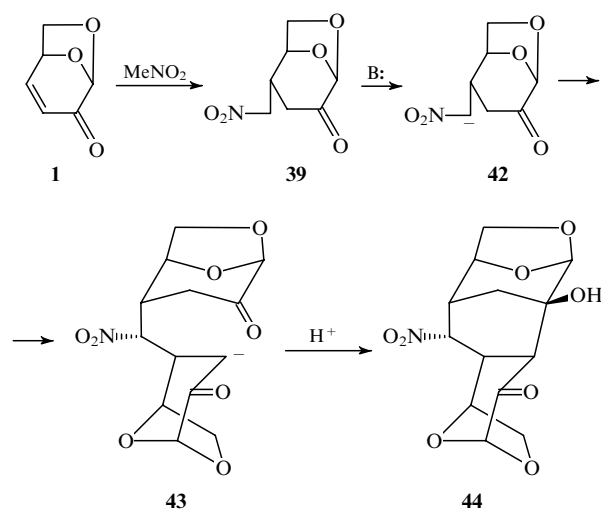
Особого внимания заслуживают реакции, в которых левоглюкозенон является акцептором Михаэля.^{30–33}

Обработка левоглюкозенона избытком нитрометана в присутствии каталитических количеств тетраметилгуанидина дала смесь двух изомерных аддуктов 2:1 с суммарным выходом 98%.³⁰

Реакция включает первоначальное 1,4-присоединение к енону (нитронат-анион (–CH₂NO₂) присоединяется к атому С(4) левоглюкозенона со стороны, противоположной 1,6-ангидромостику); последующее катализируемое основанием (В) присоединение второй молекулы нитрометана к карбонильной группе соединения 39 приводит к образованию диаддуктов 40 и 41 в отношении 10:1.



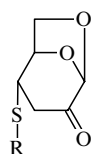
При проведении данной реакции с избытком левоглюкозенона образуются продукты присоединения 1:2. Предполагаемый механизм образования 44 — это михаэлевское присоединение к левоглюкозенону нитрометил-аниона 42, сопровождаемое внутримолекулярной альдольной конденсацией промежуточного дикетона 43. Высокий выход продукта 44 (95%) показывает, что каждая из стадий реакции является высокоселективной, в каждом случае атака нуклеофильного центра направлена исключительно в экзо-положение.



Присоединением бутан-1-тиола к левоглюкозенону авторы работы³¹ получили 1,6-ангидро-4-бутилтио-3-дезокси-β-D-гексопираноз-2-улозу (45) с количественным выходом. Стерические препятствия, создаваемые 1,6-ангидромостиком настолько затрудняют экваториальную атаку

тиола, что образуется исключительно аксиальный сульфид. Аналогично ведут себя и другие тиолы, давая аддукты **46–51**.

Эти же авторы исследовали возможность кросс-сочетания двух молекул левоглюкозенона через дитиолы. В качестве связующей компоненты был выбран 1,2-этандитиол, его реакция с левоглюкозеноном дала два продукта. Структура одного из них, соединения **52**, полученного с выходом 47%, была установлена спектральными методами. Другой продукт реакции не удалось идентифицировать из-за нестабильности (при комнатной температуре соединение быстро распадалось и, как было показано тонкослойной хроматографией, давало очень полярные вторичные продукты). Его спектры ЯМР ^1H и ^{13}C указывали на наличие в структуре трех молекул левоглюкозенона. Продукт моноприсоединения не был обнаружен.



45: R = $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$

46: R = $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$

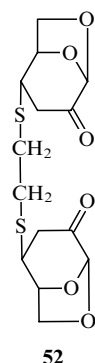
47: R = $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$

48: R = $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$

49: R = $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

50: R = $\text{C}(\text{CH}_3)_3$

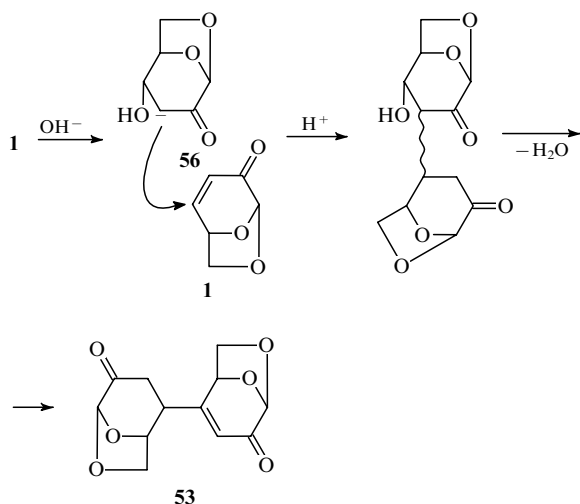
51: R =



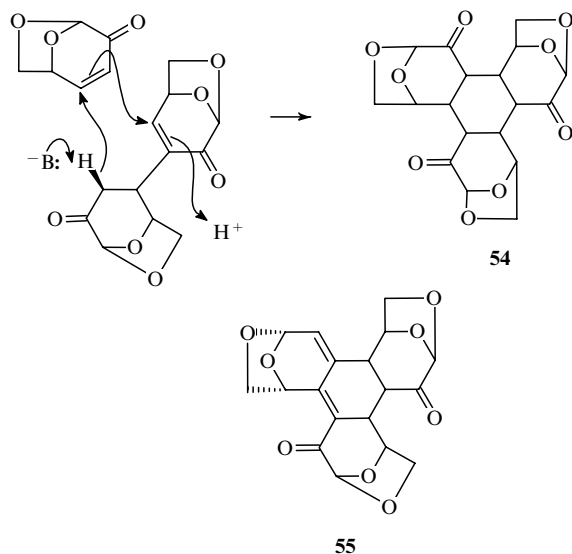
52

Нагреванием левоглюкозенона в водном триэтиламинe получены три основных олигомера: димер **53**, насыщенный тример **54** и непредельный тример **55**.³²

Ниже показан механизм димеризации левоглюкозенона. Катализируемая основаниями гидратация **1** приводит к α -кетостабилизированному карбаниону **56**, который атакует вторую молекулу левоглюкозенона по *экзо*-положению. Последующая дегидратация дает димер **53**.

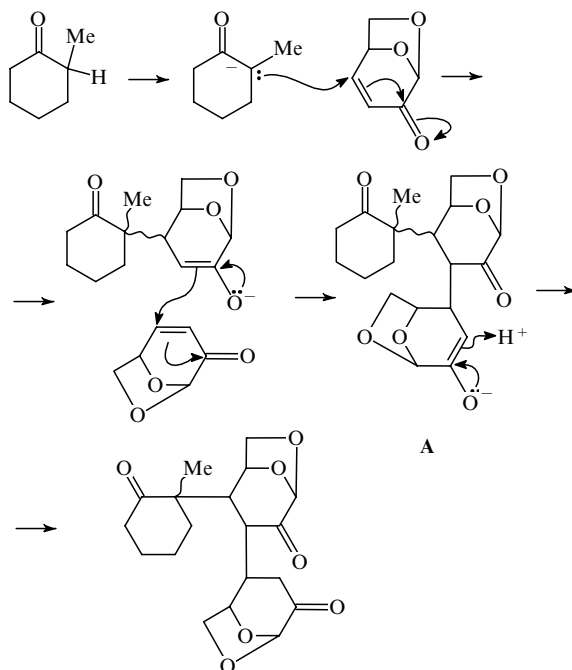


Механизм образования тримера **54** включает конденсацию трех молекул левоглюкозенона. При этом внутримолекулярная конденсация α -кетостабилизированного карбаниона **56** с молекулой **1** сопровождается внутримолекулярной циклизацией.

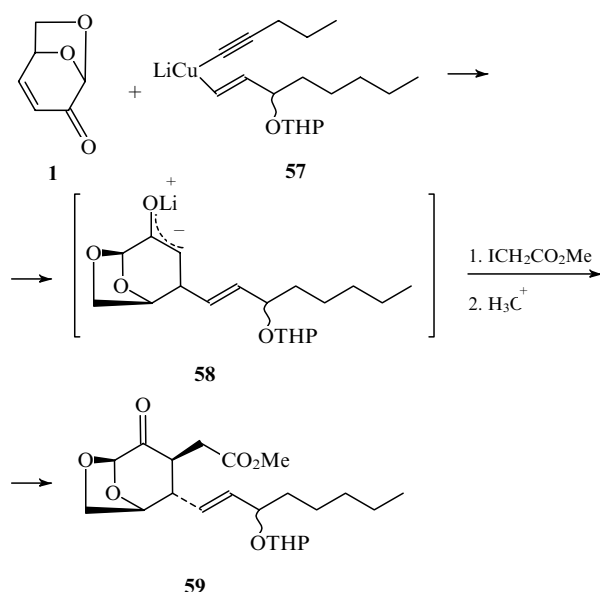


Образование олефинового тримера **55** из **1** в водном триэтиламинe в основном протекает по аналогичной схеме. Кристаллическая структура циклических тримеров левоглюкозенона подтверждена данным рентгеноструктурного анализа.³³

Были также изучены реакции присоединения по Михаэлю к левоглюкозенону диэтилмалоната, этилцианоацетата, 2-нитропропана и 2-метилциклогексанона с использованием различных катализаторов.³⁴ Реакцию левоглюкозенона с 2-метилциклогексаноном проводили в *трет*-бутаноле с использованием эквимольных количеств *трет*-бутоксидкалия. На основании спектральных данных, получающемуся продукту была приписана структура **A**.

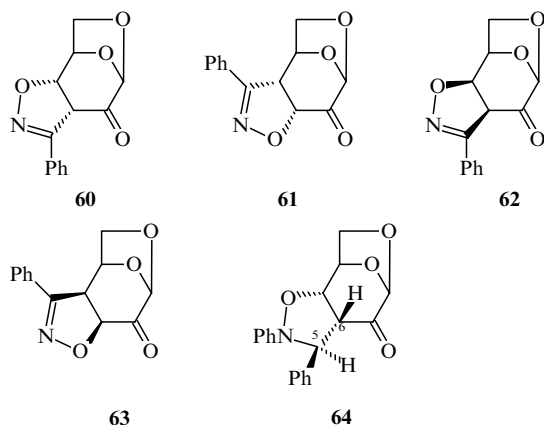


С целью выхода к тромбксаноподобным структурам изучено³⁵ сопряженное 1,4-присоединение рацемического купратного реагента **57** к левоглюкозенону с последующим алкилированием промежуточного еноля **58** этилиодацетатом. В итоге реализованная последовательность «тройного конвергентного сочетания» привела к соединению **59** с выходом 35%.



3. Реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения

Левоглюкозенон легко вступает в реакции циклоприсоединения с бензонитрилоксидом ($\text{PhC}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$) и *C,N*-дифенилнитроном [$\text{PhCH}=\text{N}^+(\text{Ph})-\text{O}^-$].³⁶ Показано, что из четырех возможных аддуктов левоглюкозенона с бензонитрилоксидом (двух *эндо*-изомеров **60** и **61**, получающихся при атаке 1,3-дипольярофила со стороны, противоположной 1,6-ангидромостику, и двух альтернативных *экзо*-изомеров **62** и **63**) образуются *эндо*-аддукт **60** (выход 71%) и следовые количества (0.6%) *экзо*-изомера **62**.



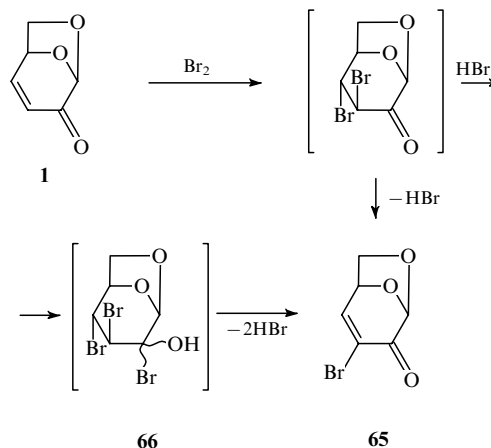
В случае *C,N*-дифенилнитрона возможно образование восьми аддуктов: *экзо*- и *эндо*-изомеры для каждой пары региоизомеров. Однако обработка левоглюкозенона *C,N*-дифенилнитроном в толуоле при кипячении дала единственный аддукт 1:1 с выходом 68%. Отсутствие заметного эффекта Оверхаузера (<2%) между протонами H(5) и H(6) свидетельствует в пользу *эндо*-структуры **64**, что впоследствии было подтверждено рентгеноструктурным анализом. Таким образом, данная реакция также оказалась регио- и стереоспецифичной.

4. Бромирование левоглюкозенона

Бромированием левоглюкозенона двумя эквивалентами Br_2 в CHCl_3 с последующим удалением избыточного брома промыванием органической фазы гидроксидом натрия полу-

чен кристаллический монобромид **65**, охарактеризованный спектральными методами.³⁷

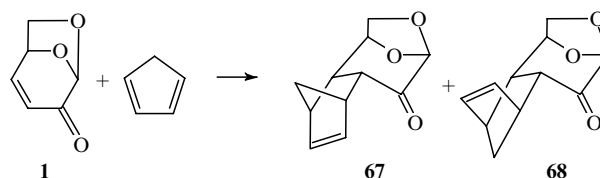
Изменение вида обработки, т.е. удаление избытка брома вакуумированием при 20°C, привело к нестабильному кристаллическому трибромиду **66**. По всей видимости, такой аномальный ход реакции обусловлен или присутствием в реакционной массе HBr , образующегося из-за влажности брома, или радикальной реакцией между бромом и хлороформом. При нагревании в растворе **66** отщепляет две молекулы HBr , давая 3-бромлевоглюкозенон **65**.



5. Левоглюкозенон в реакции Дильса – Альдера

Найдено,³⁸ что реакция Дильса – Альдера левоглюкозенона с циклопентадиеном, проводимая в избытке кипящего дициклопентадиена, дает с выходом 47.8% кристаллический аддукт **67** и незначительные количества неидентифицированного углевода. Другие авторы^{39,40} проводили реакцию в кипящем хлорбензоле и выделили сиропообразный изомер **68** (выход 16.5%) в дополнение к кристаллическому соединению **67** (выход 65%).

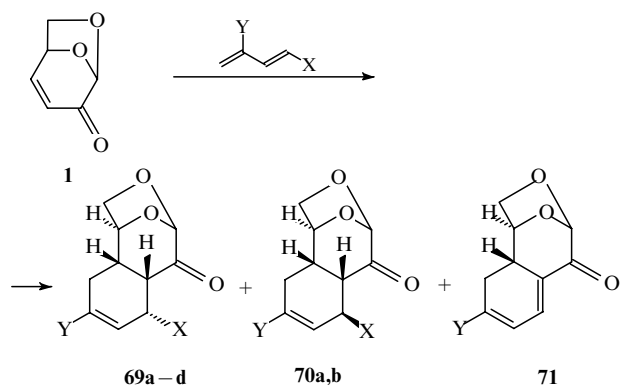
Строение аддуктов следует из спектральных данных. Так, отсутствие заметного взаимодействия между H(4) и H(5) в спектре ПМР соединений **67** и **68** свидетельствует о том, что эти протоны диэкваториальны (β -D-*рибо*-конфигурация), и оба аддукта возникают при атаке диена «снизу», причем основной аддукт (**67**) является *эндо*-алкеном (установлено с помощью РСА трансформированного продукта), а минорный (**68**) — *экзо*-алкеном (конфигурация указана по отношению к норборненовому фрагменту).



В препаративном отношении более предпочтительна катализируемая ZnCl_2 низкотемпературная реакция Дильса – Альдера упомянутых компонентов, позволяющая получать с выходом 75% соединение **67** без примеси второго изомера.⁴¹

В дальнейшем в качестве диеновой компоненты в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения левоглюкозенона были опробованы различные производные циклопентадиена, бута-1,3-диена, гекса-1,3-диена и фурана.^{38–40,42} В частности, при разработке подходов к синтезу индольного алкалоида резерпина⁴² изучена реакция левоглюкозенона с замещенными бута-1,3-диенами. Незамещенный бута-1,3-диен дал с выходом 98% аддукт **69a**. В случае 1-ацетоксибута-1,3-диена наряду с

основным соединением **69b** образуется и продукт элиминирования **71** (3 : 1), а продолжительное нагревание привело к единственному продукту **71** с количественным выходом. Реакцией левоглюкозенона с 1-триметилсилилбут-1,3-диеном получили смесь *эндо*- и *экзо*-аддуктов **69** и **70** в отношении 2 : 1 с 91%-ным общим выходом. Введение в реакцию 2-метокси-5-бензилоксипента-1,3-диена, необходимого для выхода к базовым синтонам резерпина, привело к стереоизмерной смеси продуктов с суммарным выходом 38%.



Y = H: X = H (a), Y = H, Y = H,
 OAc (b), OSiMe₃ (c); X = OSiMe₃ (a); X = OAc (a);
 Y = OMe, Y = OMe, Y = OMe,
 X = CH₂OCH₂Ph (d) X = CH₂OCH₂Ph (b) X = CH₂OCH₂Ph (b)

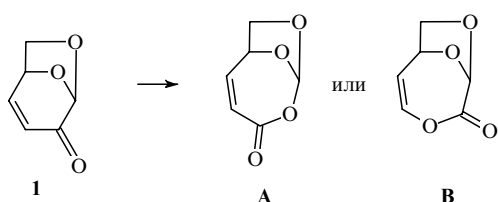
X	Y	Соотношение продуктов			Выход, %
		69	70	71	
H	H	1	0	0	98
OAc	H	3	0	1	83
OAc	H	0	0	1	100
OSiMe ₃	H	2	1	0	91
CH ₂ OCH ₂ Ph	OMe	1	1	1	38

6. Реакции окисления левоглюкозенона и некоторых его производных

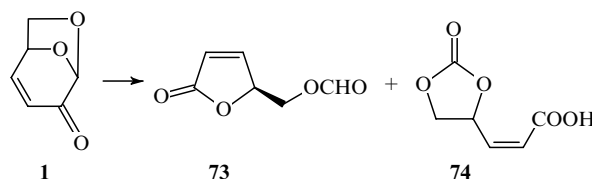
Непредельный γ -лактон — (*S*)-5-гидроксипент-2-ен-4-олид **72**, содержащий один хиральный центр, нашел широкое применение в производстве различных медикаментов (бурсерана и изостегана), антибиотика ласалоцида **A**,⁴³ феромонов, ароматизаторов виски и коньяка,⁴⁴ а также препаратов, подавляющих образование вируса СПИД.⁴⁵

В отличие от предложенных ранее подходов к лактону **72**, основанных на дорогих и многостадийных синтезах с использованием в качестве исходного сырья D-рибозы и L-глутаминовой кислоты, метод, разработанный Коши и соавт.,⁴⁶ весьма удобен и прост. Лактон **72** получают в одну стадию окислением левоглюкозенона *m*-хлорпербензойной кислотой (MCPBA) по Байеру–Виллигеру.

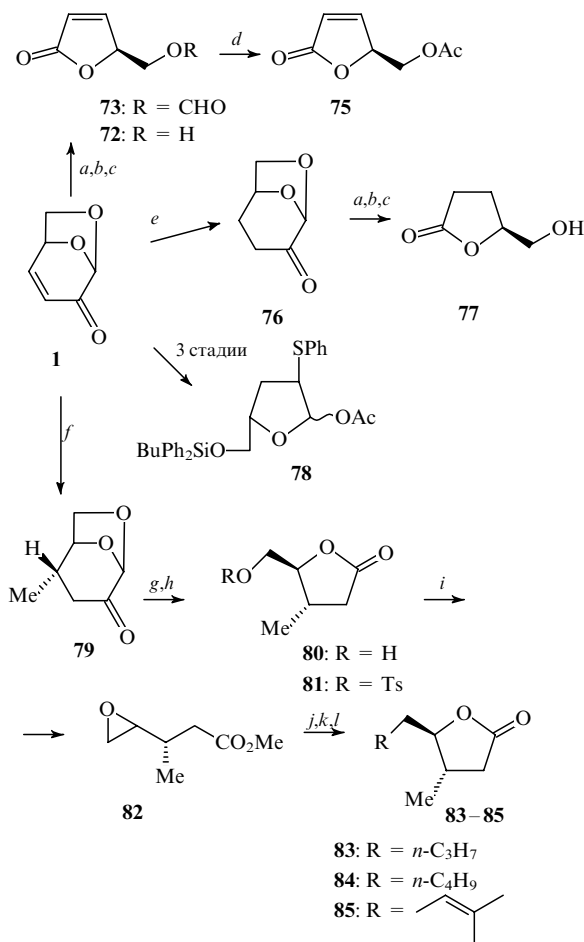
Шафизаде и соавт.¹⁷ изучавшие окисление левоглюкозенона MCPBA, на основании спектральных данных показали, что продуктом этой реакции является либо соединение **A**, либо соединение **B**, причем наиболее вероятным казалось образование енол-лактона **B**.



Однако более корректное изучение реакции окисления, проведенное авторами работы⁴⁶, позволило установить, что главным продуктом реакции является формиат **73** (выход 59%), а побочным — циклический карбонат **74** (выход 16%).



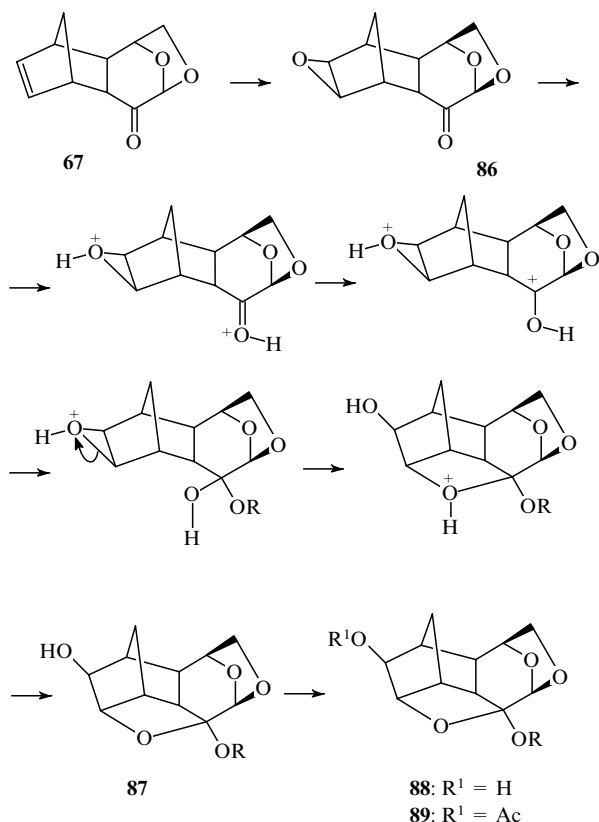
В дальнейшем, во избежание побочных окислительно-перегруппировочных процессов, была использована надуксусная кислота. В результате после метанолиза и ацетилирования с выходом 65% в расчете на левоглюкозенона был синтезирован ацетат **75**. Аналогично из дигидролевоглюкозенона **76** получали (*S*)-5-гидроксипентан-4-олид (**77**),^{46,47} а также 2- α -фенилтио-2,3-дидезоксирибозу (**78**).⁴⁸



a) AcOOH, AcOH; b) Me₂S; c) MeOH – HCl, 45°C; d) AcCl, Py, CH₂Cl₂; e) H₂, Pd/C; f) Me₂CuLi; g) AcOOH, AcOH; h) *p*-TsCl, Py; i) K₂CO₃, MeOH; j) (*n*-Pr)₂CuLi; k) (*n*-Bu)₂CuLi; l) Me₂C = CHMgBr – CuBr

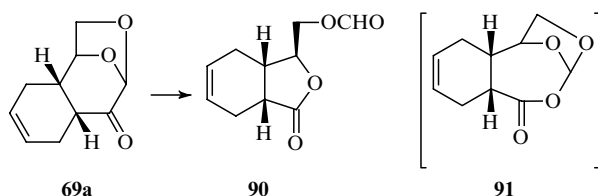
Этим же способом синтезированы 3,4-дизамещенные- γ -лактоны.⁴⁴ Метилкетон **79** окислили до лактона **80**, тозилровали и после щелочной обработки тозилата **81** получили ключевой эпексид **82**. Региоселективное раскрытие эпексидного кольца **82** соответствующими купратными реагентами привело к 4-замещенным γ -лактонам **83–85**.

Авторами работы⁴³ изучена реакция окисления основного [4 + 2]-циклоаддукта левоглюкозенона и цикlopentadiена **67** с помощью MCPBA, в результате был получен с



выходом 86% *экзо*-эпоксид **86**. Его стереохимия доказана химическими превращениями. Так, в ходе гидролиза **86** не происходит образования неклассического иона, характерного для норборнилового эпоксидов, вместо этого имеет место внутримолекулярная циклизация, приводящая к пентациклическому продукту **87**. Химическое доказательство участия карбонильной группы при атоме C(2) в кислотно-катализируемом сольволизе **86** получено в результате замены растворителя (воды на метанол). Для определения позиции гидроксильной группы соединение **88** ацетилювали. Спектры полученного ацетата **89** однозначно свидетельствовали о том, что гидроксильная группа находится при атоме C(9), а метоксильная — при C(2) соединения **88**.

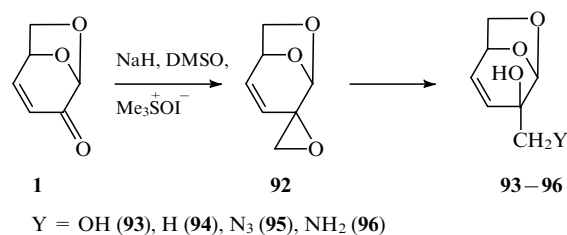
Окислением по Байеру–Виллигеру трициклического кетона **69a** с высоким выходом получен *цис*-сочлененный формилокси-γ-лактон **90**.⁵⁰ Постулировано, что образование формиата связано с протеканием кислотно-катализируемой перегруппировки промежуточного внутреннего смешанного ортоэфира **91**.



7. Реакции по кетогруппе левоглюкозенона

В ходе нуклеофильной атаки по карбонильной группе 1,6-ангидромостик левоглюкозенона обеспечивает стерический контроль, направляя подход реагента «снизу» плоскости пиранозного кольца. Так, взаимодействие левоглюкозенона с реагентом Кори, полученным реакцией NaH с Me₃S⁺OI⁻ в диметилсульфоксиде, дало с выходом 50% эпоксид **92**, который получается исключительно в резуль-

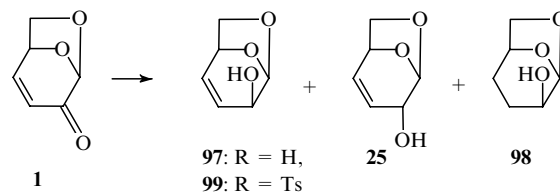
тате *эндо*-атаки объемистого реагента с менее экранированной 1,6-ангидромостиком стороны левоглюкозенона.^{51, 52}



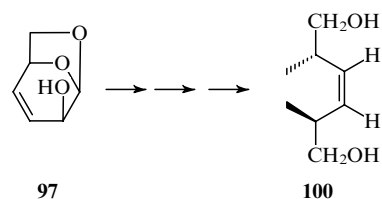
Щелочной гидролиз эпоксидов **92** водным NaOH приводит к кристаллическому диолу **93**, с выходом 71%. Рентгено-структурный анализ образца подтвердил структуру **93**, а следовательно, и структуру эпоксидов **92**. Далее из эпоксидов **92** восстановлением LiAlH₄ было получено производное **94**, а азидолизом — азид **95**, восстановление последнего LiAlH₄ привело к кристаллическому аминспирту **96**.

Таким образом, раскрытие спироэпоксидов **92** происходит полностью региоспецифично по S_N2 механизму.

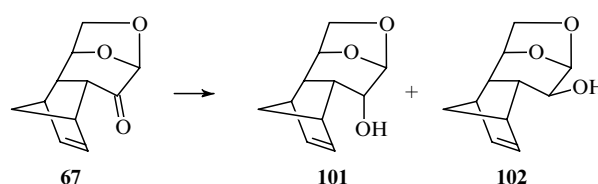
Как было показано,^{13, 27, 53} двойная связь левоглюкозенона может быть селективно прогидрирована. Восстановление же кетогруппы NaBH₄ дает в качестве основных продуктов аллиловые спирты **97**, **25** хотя, в зависимости от условий реакции возможно и образование минорных насыщенных спиртов типа **98**.

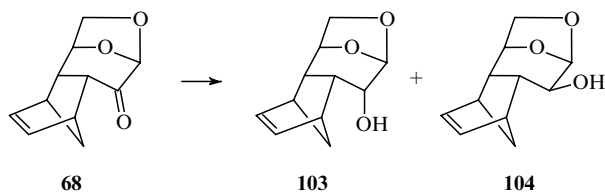


По предварительным данным, полученным в лаборатории Шафизаде,¹³ продукту восстановления левоглюкозенона LiAlH₄ была неверно приписана D-эритро-конфигурация (соединение **25**). В дальнейшем на основании сравнения полученного спирта и его тозилата с известными образцами,^{53, 54} а также стереоспецифического превращения в (Z)-3,4-дидезокси-D-трео-гекс-3-енитол (**100**)¹⁷ с известной абсолютной конфигурацией, этот продукт был охарактеризован как D-трео-изомер **97**.



Восстановление аддукта **67** борогидридом натрия в 95%-ном этаноле при 25°C привело к смеси *эндо*- (**101**) и *экзо*- (**102**) спиртов с выходами 53 и 39% соответственно.





Аналогично, восстановление минорного аддукта **68** NaBH_4 дало смесь *экзо*-спирта **103** (выход 74%) и менее полярного *эндо*-спирта **104** (выход 22%), структуры которых были установлены спектральными методами. Аксиальная атака *эндо*-алкена **67** анионом BH_4^- более затруднена, так как в этом случае карбонильная группа занимает *син*-положение по отношению к бицикло[2.2.1]гепт-2-еновой системе.

Как сообщалось ранее,¹³ реакцией левоглюкозенона с метилмагниййодидом были получены продукты 1,2-присоединения: 1,6-ангидро-3,4-дидезокси-2-*C*-метил- β -D-эритрогекс-3-енопираноза **105** с выходом 56% и ее C(2)-эпимер (1,6-ангидро-3,4-дидезокси-2-*C*-метил- β -D-треогекс-3-енопираноза **106**) с выходом 6%, а также продукт 1,4-присоединения — 1,6-ангидро-3,4-дидезокси-4-*C*-метил- β -D-эритрогекс-3-енопираноз-2-улоза **79** (выход 6%). Проведение реакции в присутствии Bu_3PCuI при -78°C привело исключительно к продукту 1,4-присоединения **79**. Малая величина константы спин-спинового взаимодействия между атомами H(4) и H(5) в спектре ПМР аддукта **79** указывала на *эритро*-конфигурацию хиральных центров. В дальнейшем, однако, это утверждение было признано ошибочным, и, по аналогии с реакцией гидридного восстановления, основному продукту реакции Гриньяра левоглюкозенона с метилмагниййодидом была приписана D-трео-конфигурация.¹⁷

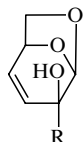


105: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{OH}$

79

106: $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$

С целью присоединения длинных углеводородных цепей были проведены реакции левоглюкозенона с тетрадецил- и октадецилмагнийбромидом. Несмотря на то, что были получены целевые аддукты **107** и **108** с выходами 20 и 11%, основными продуктами оказались высшие углеводороды, образующиеся по реакции Вюрца; замена реагента Гриньяра на алкиллитиевые реагенты с целью подавления побочных реакций не привела к желаемым результатам.



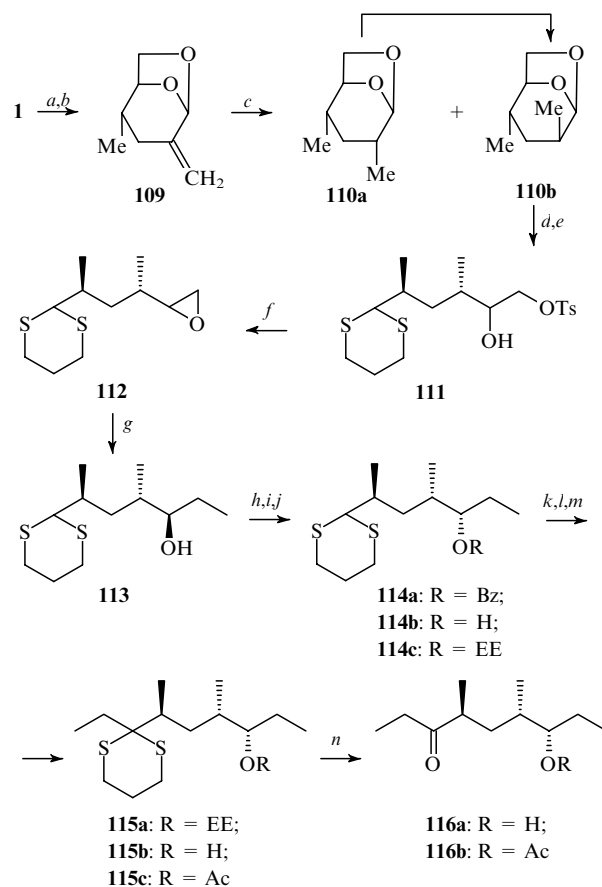
107: $\text{R} = (\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$;

108: $\text{R} = (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$

V. Использование левоглюкозенона в синтезе природных соединений

Использование сахаров в полном синтезе природных соединений привлекает внимание исследователей доступностью сырья с хиральными центрами и универсальностью подхода, обеспеченными разнообразием мономерных углеводов с известной конфигурацией хиральных центров. В отличие от других моносахаридов 1,6-ангидросахар левоглюкозенон, ввиду своеобразия структуры и конформационной жесткости молекулы, характеризуется более высоким синтетическим потенциалом. Отмеченные во введении и предыдущих разделах особенности и преимущества левоглюкозенона продемонстрированы далее на конкретных примерах.

В работе⁵⁵ описан стереоселективный синтез серрикорина, являющегося половым феромоном табачного жука (*Lasioderma serricorne*, вредитель табачных листьев).

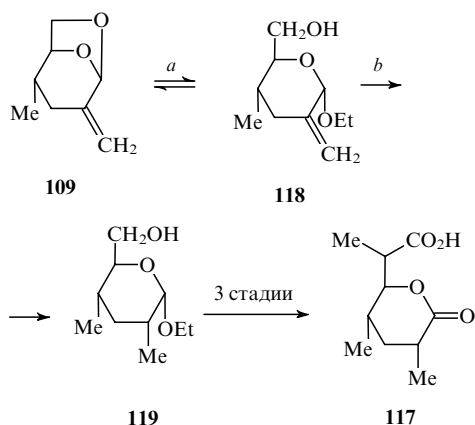


a) Me_2CuLi , Et_2O ; b) Ph_3PCH_2 , Et_2O ; c) H_2 , Pd/C ; d) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; e) *p*-TsCl, Py; f) KOH, MeOH; g) Me_2CuLi , Et_2O ; h) Ph_3P , BzOH, Et_2O ; i) KOH, MeOH; j) EVE ($\text{EtOCH}=\text{CH}_2$), *p*-TsOH, CH_2Cl_2 ; k) BuLi, TMEDA ($\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), THF-EtI; l) *p*-TsOH, EtOH; m) Ac_2O , Py; n) HgCl_2 , CaCO_3 , MeCN

В качестве исходного материала использовали левоглюкозенон, при этом его 1,6-ангидромостик однозначно контролировал стереоселективное введение метильной группы по атому C(4). После метилирования кетогруппы и гидрирования на Pd/C соединения **109** получили 2,4-диметилпроизводные **110a** и **110b** в отношении 4:1. Соединение **110b** (95% диастереомерной чистоты) превратили в дитиан **111**, затем тозиллировали и после щелочной обработки получили эпиксид **112**. Последний гладко реагировал с 5 экв. Me_2CuLi в диэтиловом эфире, давая спирт **113**. Для получения спирта, имеющего желаемую конфигурацию, использовали метод Мицунобу, при этом бензоат **114a** гидролизировали до спирта

114b. Соединение **114b** перевели в ацетилсеррикорин **116b** известным способом: через стадии алкилирования дитиана, замены защитной группы и гидролиза дитиана **115c** с использованием системы $\text{HgCl}_2\text{—CaCO}_3\text{—водный MeCN}$. Дезацилированный продукт **116a** проявил ожидаемую биологическую активность.

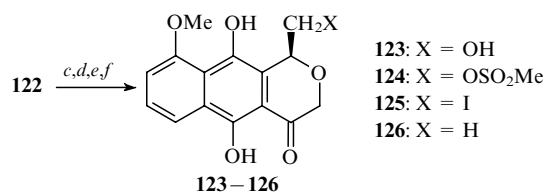
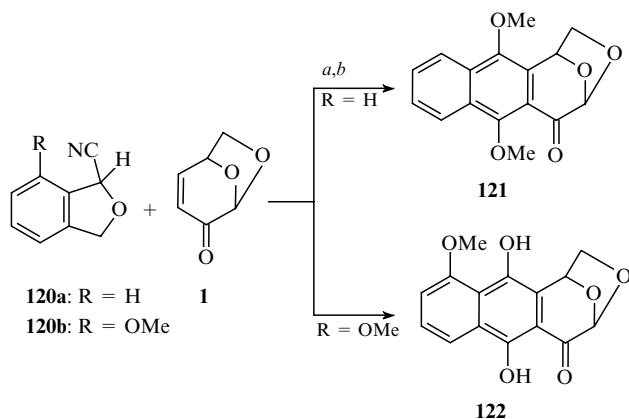
Экзометиленовое производное **109** оказалось удобным исходным в синтезе хирального синтона для лактонокислоты Прелога–Джерасси (**117**).⁵⁶ Нагревание аллилгликозида **109** с трифторуксусной кислотой в этаноле дало равновесную смесь **109** с продуктом *транс*-гликозилирования **118**, выделенным хроматографическим путем. Стереоселективное гидрирование α -аномера **118** на платиновом катализаторе привело к этил-2,3,4-тридезоксигексопиранозиду **119** и его C(2)-эпимеру в отношении 6:1. Спектральные данные подтвердили идентичность **119** и ключевого интермедиата, используемого в синтезе лактонокислоты Прелога–Джерасси. Предложенный метод позволяет существенно сократить количество стадий синтеза целевого лактона.



a) 0.5%-ная $\text{CF}_3\text{COOH—EtOH}$, 50°C; b) H_2 , PtO_2 , Et_2O

Пираноафтохиноны — соединения, содержащие нафто[2,3-с]пирановую кольцевую систему и проявляющие фунгицидную, антибактериальную и противораковую активность. Наиболее известными их представителями являются грибковый метаболит наномидин А, альтерсоланол А и антрациклиновый антибиотик β -родомицин.

В работе⁵⁷ сообщается о разработке нового метода построения циклов нафтопирановой кольцевой системы, которая является центральной в этих антибиотиках. Лево-



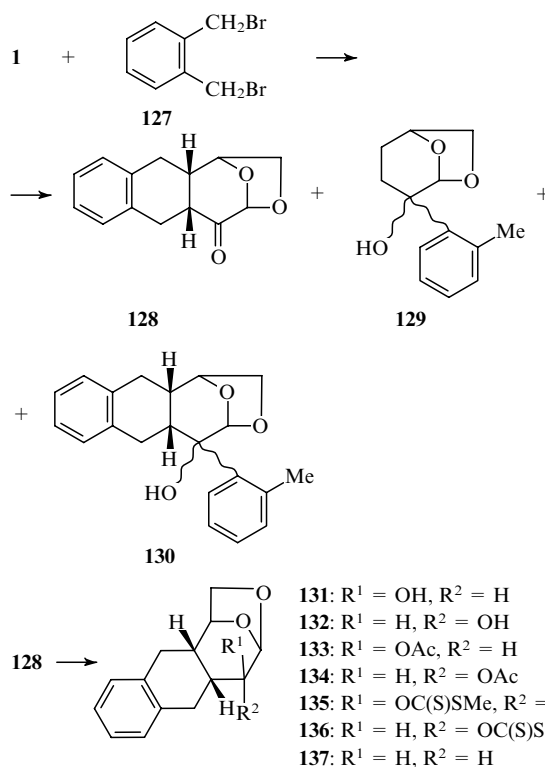
a) MeSCH_2Li ; b) $\text{Me}_2\text{SO}_4\cdot\text{OH}^-$; c) Zn—Cu ; d) MeSO_2Cl ; e) NaI ; f) Zn—Cu

глюкозенон, обладающий той же стереохимией, что и дигидропирановые фрагменты упомянутых антибиотиков, циклизовали с цианотетрагидроизобензофураном **120a**, получая неустойчивое нафтогидрохиноновое производное, превращенное метилированием в соединение **121** с выходом 40%.

Напротив, реакция соединения **120b** с левоглюкозеноном дала кристаллический устойчивый нафтогидрохинон **122** с выходом 65%, который подвергли восстановительному раскрытию Zn—Cu -парой во влажном ТГФ в тетрагидрофуране. Синтезировав хиральный блок **123**, удалось в две стадии сконструировать кольцевую систему нафто[2,3-с]пиран-5,10-хинонов.

После нескольких неудачных попыток удаления первичной гидроксильной группы у соединения **123** последнее через метансульфонат **124** превратили в иодид **125** и обработкой Zn—Cu -парой во влажном ТГФ получили желаемое соединение **126**. Следует отметить и то, что с достраиванием лактонного кольца открывается легкий выход к калафунгину, а получение энантиомеров **123–126** — это короткий путь к интермедиатам для наномидина и его аналогов. В целом описанная выше последовательность реакций представляется перспективным путем синтеза ряда замещенных производных **123–126**, причем требуемые для получения **120** гидроксифталиды являются легкодоступными соединениями.

Было обнаружено,^{57, 58} что взаимодействие левоглюкозена с дибромидом **127** в 1,4-диоксане в присутствии цинковой пудры в ультразвуковой бане дает соединения **128–130** с выходами 53; 3 и 14% соответственно.

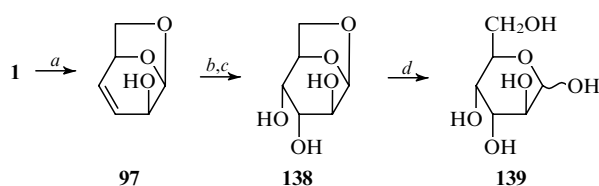


Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C основного продукта **128** согласуются с приписываемой ему структурой. Восстановление кетона **128** борогидридом натрия приводит к эпимерным спиртам **131** и **132**, выделенным с выходами 35 и 50% соответственно. Они охарактеризованы в виде ацетатов **133** и **134**; атомы Н(4) и Н(4а) в **131** и **133** (по данным ЯМР ^1H) являются аксиальными, и, следовательно, соединения имеют D-альтро-конфигурацию, заложенную *экзо*-присоединением реагента по двойной связи.

Дезоксигенированием кетона **128** по Бартону через спирты **131** и **132** и их тионкарбонаты **135**, **136** получили соединение **137** — потенциальный синтетический предшественник ряда представителей пиранонафтохиноновых антибиотиков. Побочные продукты **129** и **130** предположительно образуются из **127** по реакции Реформатского с участием органоцинка интермедиата, который атакует карбонильные группы основного продукта и левоглюкозенона.

D-Альтроза (**139**) является редким сахаром, для получения которого нет доступного природного сырья. Все известные синтезы **139** многостадийны. Предложенный в работе⁵⁹ метод получения D-альтрозы через D-альтрозан — 1,6-ангидро-β-D-альтропиранозу (**138**) — включает всего три стадии; общий выход составляет 29.1%.

1,6-Ангидро-3,4-дидезокси-β-D-трео-гекс-3-енопиранозу (**97**) синтезировали из левоглюкозенона восстановлением известным способом.⁶⁰ *цис*-Дигидроксилирование двойной связи пиранозы **97** системой OsO_4 –N-метилморфолин-N-оксид протекает стереоселективно, давая D-альтрозан **138** с выходом 86%; при использовании для окисления стехиометрических количеств KMnO_4 выход триола **138** составил лишь 32.7%. Кислотный гидролиз **138** приводит к D-альтрозе **139**.

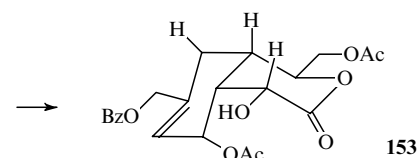
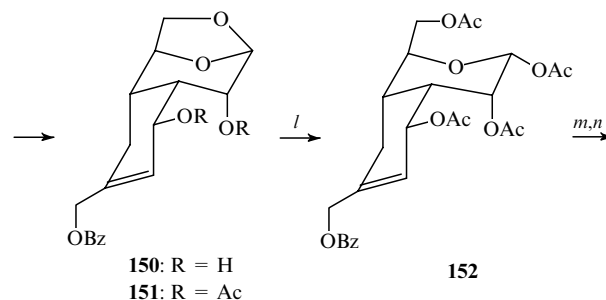
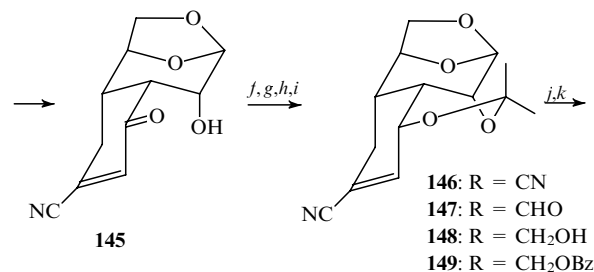
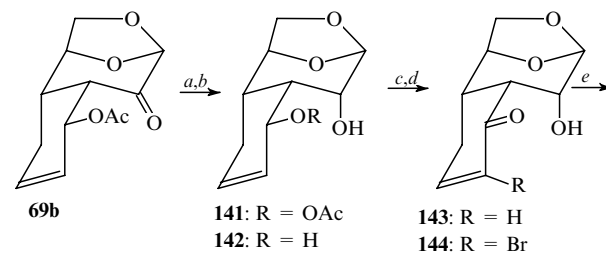
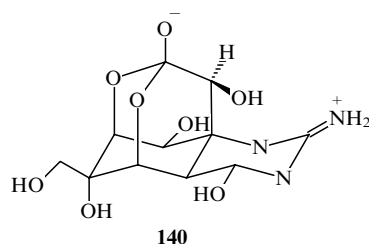


a) LiAlH_4 ; b) OsO_4 –N-метилморфолин-N-оксид, Me_2CO , H_2O ; c) Na_2SO_3 ; d) HCl –1,4-диоксан

Этими же авторами в шесть стадий из левоглюкозенона получены D-аллозан и D-аллоза с выходами 45 и 30% соответственно.^{61,62}

Ключевым моментом в подходе к тетродотоксину **140**, одному из наиболее известных пищевых токсинов, является этап построения структуры хирального циклогексана через циклоприсоединение ацетоксибутадиена к хиральному диенофилу — левоглюкозенону.⁶³

С этой целью аддукт **69b** через соединения **141** и **142** трансформировали в енон **143**. Бромид **144** получили из енона **143** взаимодействием с 1 экв. брома в дихлорметане с последующей обработкой триэтиламино. Прибавление к бромиду **144** в присутствии хлорида аммония 2 экв. KCN при комнатной температуре дало кристаллическое соединение **145**. Восстановление кетогруппы в **145** борогидридом натрия и защита диольной группировки 2,2-диметоксипропаном в камфарсульфокислоте (CSA) привели к ацетониду **146**. Далее следует двустадийное восстановление нитрильной группы до гидроксиметильной через альдегид **147**. Полученный спирт **148** превратили в бензоат **149** и после кислотного гидролиза на основе диола **150** получили диацетат **151**. Трициклическое соединение **151** было подвергнуто сольволизу в системе трифторуксусная кислота–уксусный ангидрид. Выход **152** составил 96%.

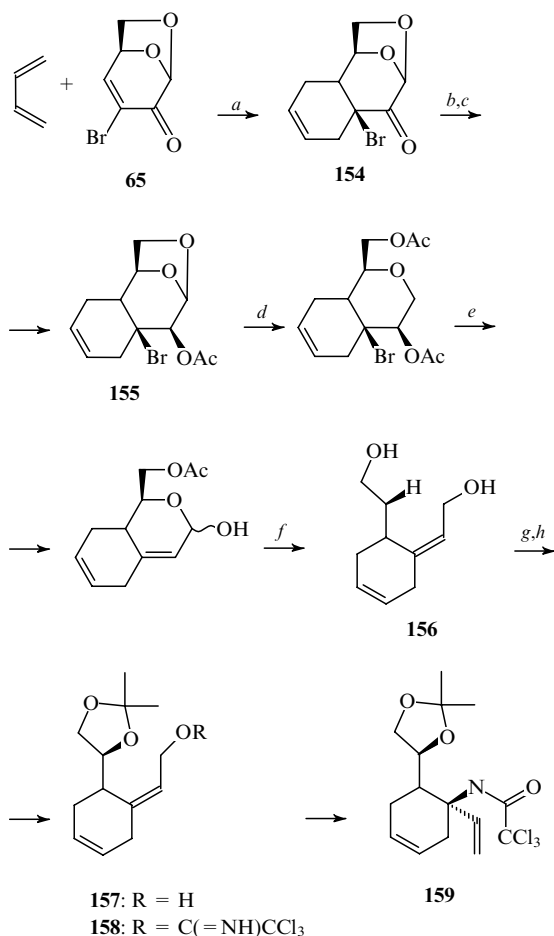


a) NaBH_4 ; b) NaOMe ; c) MnO_2 ; d) Br_2 , CH_2Cl_2 , Et_3N ; e) KCN – NH_4Cl ; f) NaBH_4 , $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CSA; g) $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ (DIBAL-H); h) LiAlH_4 ; i) BzCl –Py; j) AcOH – THF – H_2O ; k) Ac_2O –Py; l) Ac_2O – CF_3COOH ; m) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – DMF ; n) реагент Джонса

Кислотный гидролиз аномерного ацетата дал соответствующий гемацеталь с максимальным выходом 70%, однако при этом имело место образование побочного продукта. Стадия гидролиза была оптимизирована использованием гидразина (1.2 экв. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в ДМФА при 60°C). Окисление гемацетала реагентом Джонса завершает этап построения подходящим образом функционализированного циклогексанового блока **153**.

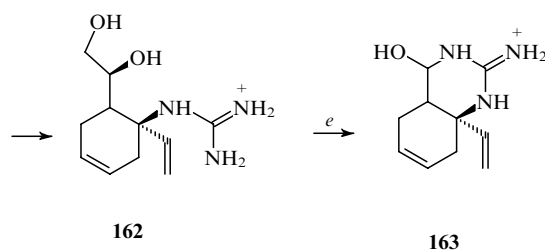
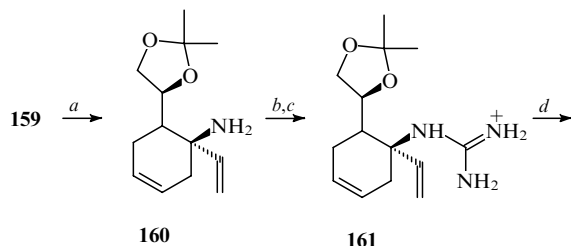
Синтез гуанидинсодержащей части тетродотоксина был осуществлен на основе бромкетона **154**.⁶⁴ Раскрытием 1,6-ангидромостики и с последующей обработкой NaBH_4 бромгидринацетат **155** трансформировали в триол **156** и далее в *экзо*-аллиловый спирт **157**. Последний обрабатывали три-

хлорацетонитрилом и NaH, образующийся имид **158** нагревали 12 ч в ксилоле и, в результате успешного осуществления перегруппировки Овермана, получили трихлорамидат **159**.



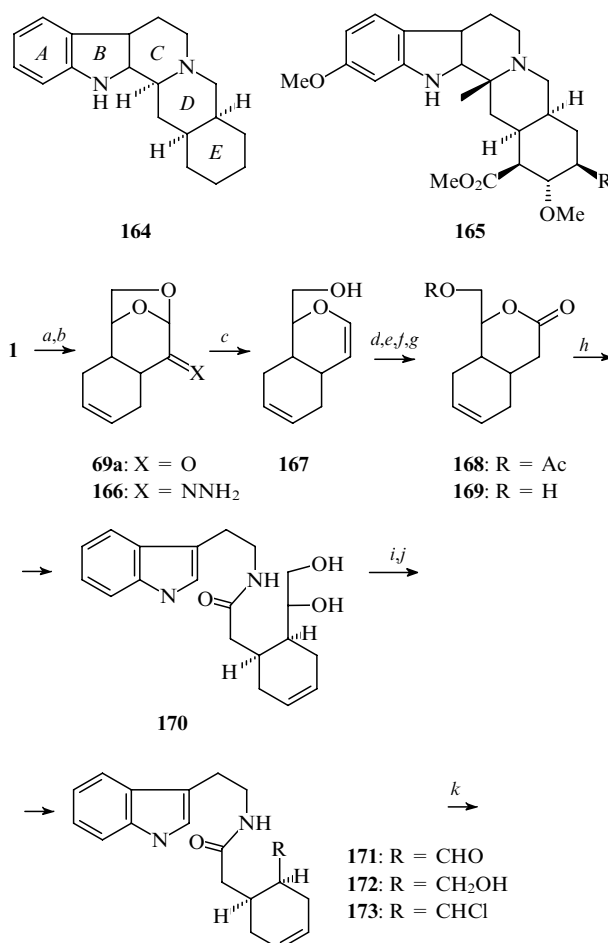
a) 110°C, 12 ч; b) NaBH₄-MeOH; c) Ac₂O, Py; d) CF₃COOH, AcOH; e) Zn-Cu; f) LiAlH₄-THF; g) Me₂C(OMe)₂, CSA; h) Cl₃CCN, NaH, Et₂O; i) 110°C, 12 ч

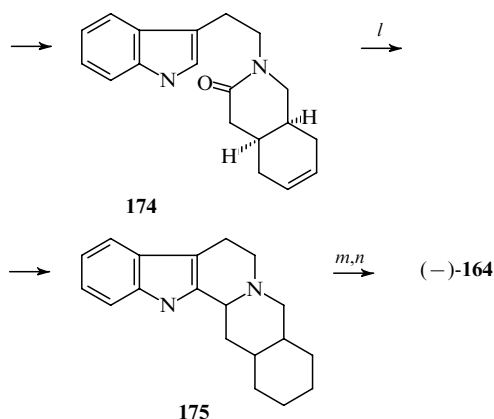
Последующие стадии: гидролиз трихлорацетамидной группы соединения **159** и последовательная обработка амина **160** бромцианом и аммиаком привели к образованию гуанидина **161**. Далее, ацетонидную защитную группу гидролизали трифторуксусной кислотой, гликоль **162** расщепили иодной кислотой и с хорошим выходом получили гуанидиновое производное **163**. Таким образом, на основе левоглюкозенона были синтезированы оптически активные модельные блоки тетродотоксина **153** и **163**.



a) KOH, EtOH, 50°C; b) BrCN-NaHCO₃; c) NH₃, 100°C; d) CF₃COOH; e) HIO₄

Синтезы оптически активных родственных алкалоидов *алло*-нохимбана **164** и резерпина **165** из левоглюкозенона описаны в работе⁶⁵. Кристаллический аддукт Дильса-Альдера левоглюкозенона с бута-1,3-диеном (**69a**) превращали в гидразон **166**, обработка которого NaH в ДМСО дала виниловый эфир **167**. Далее следовали стадии ацетилирования, гидролиза и окисления реагентом Джонса. Полученный лактон **168** обрабатывали MeONa в MeOH и соединение **169** нагревали с тремя эквивалентами триптамина в смеси тетрагидрофуран-этилдиизопропиламин (6:11). Образующийся гликоль **170** расщепляли HIO₄ до альдегида **171**. Восстановление последнего NaBH₄ в метаноле дало амидоспирт **172**. Затем спирт **172** стандартными методами превратили в хлорид **173**. Поскольку соединение **173** оказалось неустойчивым, его быстро вводили в реакцию с бистриметилсилиламидом лития и получали лактон **174**. На завершающем этапе нагреванием **174** с POCl₃ осуществили циклизацию и борогидридным восстановлением **175** вышли к целевому соединению **164**.





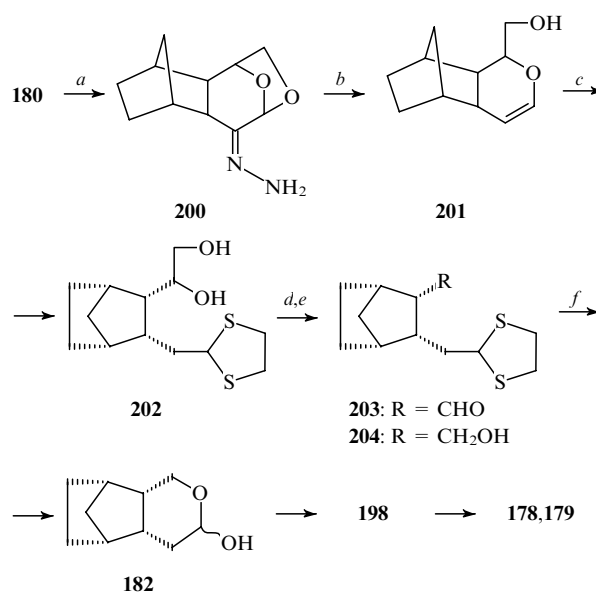
a) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, 140°C ; b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Et_3N ; c) NaH , DMSO ; d) $\text{Ac}_2\text{O}-\text{Py}$; e) $\text{HCl}-\text{THF}$; f) реагент Джонса, 0°C ; g) $\text{NaOMe}-\text{MeOH}$; h) триптамин, $(i\text{-Pr})_2\text{EtN}$, THF ; i) HIO_4 ; j) NaBH_4 ; k) Ph_3P , $\text{CCl}_4-\text{LiN}(\text{SMe}_3)_2$; l) POCl_3 , 100°C ; m) NaBH_4 ; n) H_2 , Pd/C

Энантиодивергентный подход к 9,11-этанопероксианалогам простагландин-эндо-пероксида (PGH_2) **176–179**, разработанный на основе единого хирального блока **180**, обеспечивает рациональное построение структур обоих ключевых энантиомерных предшественников целевых соединений — лактолов **181** и **182** (см. схему 1).^{66,67}

Синтез нат.-9,11-этаноперокси- PGH_2 **176** и его (15*R*)-диастереомера **177** представлен на схеме 2. Как видно из схемы, для осуществления перехода **180**→**181** необходимо провести дезоксигенирование при атоме C(1) и расщепить связь C(8)—C(9) соединения **180**. С этой целью кетон **180** ввели в реакцию Байера–Виллигера и с высоким выходом получили промежуточный формиат **183**, который омылили в спирт **184**. Дальнейшее метилирование, бромирование (соединения **185**, **186**) и дегидробромирование с помощью Zn в среде $i\text{-PrOH}-\text{H}_2\text{O}$ привело к кислоте **187**. Последнюю превратили в метиловый эфир **188**, обработали LiAlH_4 и получили спирт **189**. После блокировки оксифункции **189** в виде тетрагидрофурилового эфира терминальную двойную связь **190** функционализировали с помощью 9-борабицикло[3.3.1]нонана (9-BBN), образуя диастереомерную смесь спиртов **191** окислили реагентом Коллинза и ацеталь **192** деблокировали в лактол **181**. Ввиду лабильности лактол **181** без

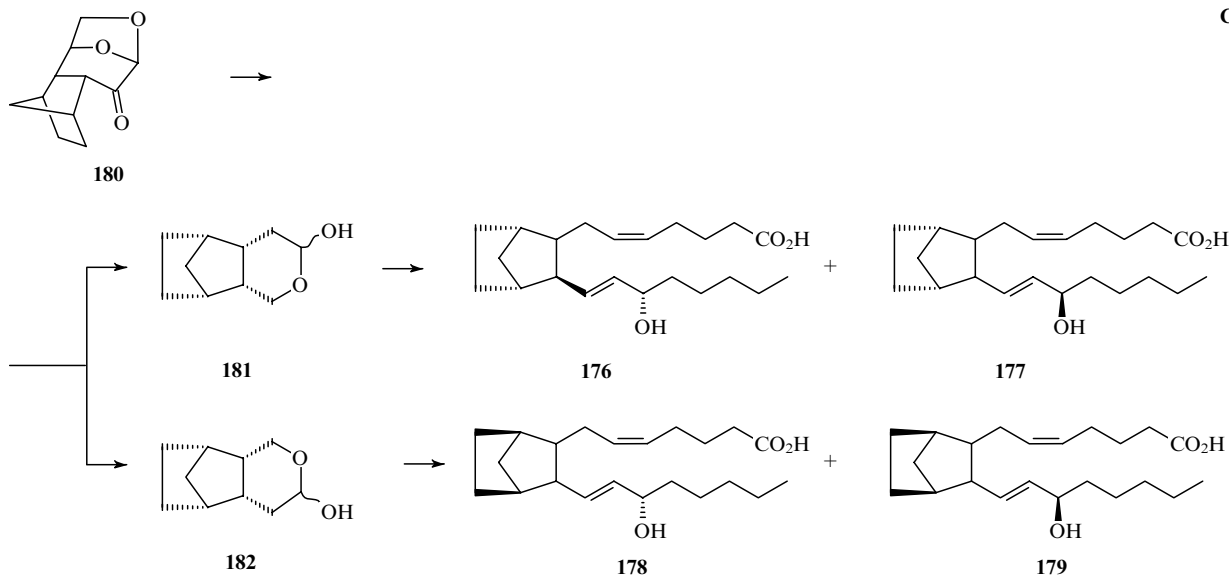
очистки олефинировали фосфорановым реагентом и олефин **193** перевели в стабильную оксикислоту **194** (содержание 2'-(*Z*)-изомера ~ 95%). Оксикислота **194** после метилирования и окисления системой $\text{P}_2\text{O}_5-\text{DMSO}$ дала *цис*-альдегид **195**, который гладко изомеризуется в *экзо*-альдегид **196** при кипячении в толуоле, содержащем 1,5-диазабисцикло[5.4.0]ундец-5-ен (DBU). Далее взаимодействием альдегида **196** с диметил-2-оксогептилфосфонатом в условиях реакции Виттига–Хорнера синтезировали енон **197**. На завершающих этапах борогидридным восстановлением енона **197** и омылением эфира **198** получили смесь 15 α,β -эпимерных спиртов **199** в отношении ~ 1 : 1, которые были разделены с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

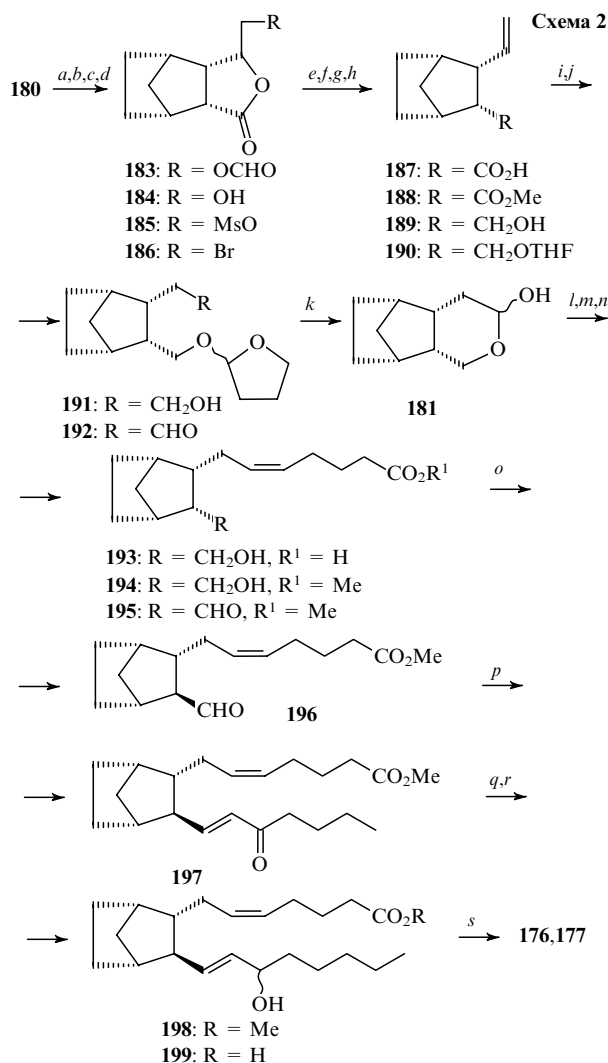
Синтез энт.-9,11-этаноперокси- PGH_2 (**178**) и его (15*S*)-диастереомера **179** требует C(8)-дезоксигенирования кетона **180**, которое осуществили по методу Хуанг–Минлона. Превращение кетона **180** в гидразон **200** и затем в непредельный эфир **201**



a) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 95%-ный Et_3N ; b) $\text{KOH}-\text{HOCH}=\text{CHON}$; c) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , -40°C ; e) NaBH_4 , MeOH ; f) $\text{HgO}-\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF

Схема 1





a) AcO₂H, AcOH–H₂O; b) MeOH–MeONa; c) MsCl–NEt₃, CH₂Cl₂; d) LiBr–Me₂CO; e) Zn, *i*-PrOH–H₂O, ультразвук; f) CH₂N₂; g) LiAlH₄; h) THF, H⁺; i) 1.1 экв. 9-BBN, H₂O₂–NaOH; j) CrO₃·2Py; k) 10%-ная HCl–диоксан; l) Ph₃P=CH(CH₂)₃CO₂Na; m) CH₂N₂; n) P₂O₅–DMSO, CH₂Cl₂; o) PhMe, 10%-ный DBU, Δ; p) (MeO)₂POCH₂COC₅H₁₁, 50%-ный NaOH–CH₂Cl₂, BnNEt₃Cl–Cat; q) NaBH₄, MeOH; r) NaOH, MeOH–H₂O; s) ВЭЖХ

осуществили с суммарным выходом 50%. Следующие за этим стадии включали перевод **201** в дитиоацеталь **202**, расщепление его диольной группировки Pb(OAc)₄, восстановление образующегося *цис*-альдегида **204** борогидридом натрия и индуцируемый Hg²⁺ гидролиз меркапталя **204** в лактол **182**, который трансформировали в енон (энт.-**198**) и далее в вещества энт.-серии **178** и **179**, аналогично тому, как это было сделано в случае соединения **181**.

Таким образом, представленный материал демонстрирует широкие возможности использования левоглюкозенона в качестве хирального предшественника в сложном, стереонаправленном синтезе природных соединений и их аналогов.

Литература

- Y. Tsuchiya, K. Sumi. *J. Appl. Polym. Sci.*, **14**, 2003 (1970)
- L. K. M. Lam, D. P. C. Fung, I. Tsuchiya, K. Sumi. *J. Appl. Polym. Sci.*, **17**, 391 (1973)
- A. E. Lipsca, G. E. McCasland. *J. Appl. Polym. Sci.*, **150**, 419 (1976)

- Y. Halpern, R. Riffer, A. Broido. *J. Org. Chem.*, **38**, 204 (1973)
- F. Shafizadeh, P. P. S. Chin. *Carbohydr. Res.*, **46**, 149 (1976)
- A. Broido, M. Evett, C. C. Hodges. *Carbohydr. Res.*, **44**, 267 (1975)
- A. Ohnishi, K. Kato, E. Takagi. *Polym. J.*, **7**, 431 (1975)
- Пат. 480107 США; *РЖХим.* 20 П 14 (1976)
- F. Wodly. *J. Appl. Polym. Sci.*, **15**, 835 (1971)
- Г. Э. Домбург, И. Ю. Берзиня, И. З. Киршбаум, М. П. Гаварс. *Химия древесины*, **6**, 105 (1978)
- Y. Halpern, J. P. Норреш. *J. Org. Chem.*, **50**, 1556 (1985)
- Г. Э. Домбург, И. Ю. Берзиня, З. Л. Купче. *Химия древесины*, **3**, 99 (1980)
- F. Shafizadeh, P. P. S. Chin. *Carbohydr. Res.*, **58**, 79 (1977)
- F. Shafizadeh, P. P. S. Chin. *Carbohydr. Res.*, **46**, 149 (1976)
- A. G. Bradbury, F. Shafizadeh, R. H. Furneaux, T. G. Cocran. *J. Appl. Polym. Sci.*, **23**, 3271 (1979)
- F. Shafizadeh, A. G. Bradbury. *J. Appl. Polym. Sci.*, **23**, 1431 (1979)
- F. Shafizadeh, R. H. Furneaux. *Carbohydr. Res.*, **71**, 169 (1979)
- F. Shafizadeh, Y. Z. Lai, C. R. McInture. *J. Appl. Polym. Sci.*, **22**, 1183 (1978)
- F. Shafizadeh, P. P. S. Chin. *Synth. Methods Carbohydr.*, **39**, 179 (1976)
- P. Koll, J. Metzger. *Angew. Chem.*, **90**, 802 (1978)
- J. J. Miller, R. Saunders. *Fuel*, **66**, 123 (1987)
- Y. Halpern, R. Riffer, A. Broido. *J. Org. Chem.*, **38**, 204 (1973)
- R. H. Furneaux, G. J. Gainsford. *Carbohydr. Res.*, **146**, 113 (1986)
- K. Kato, H. Komorita. *Agric. Biol. Chem.*, **32**, 21 (1968)
- R. H. Furneaux, J. M. Mason, I. J. Miller. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1923 (1984)
- M. Shibagaki, K. Takahashi, H. Kuno, I. Honda, H. Matsushita. *Chem. Lett.*, 307 (1990)
- P. Köll, T. Shultek, R.-W. Rennecke. *Chem. Ber.*, **109**, 337 (1976)
- M. Cerny, V. Gut, J. Pacak. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **26**, 2542 (1961)
- Пат. 1710563 РФ; *РЖХим.*, 19 О 115 (1992)
- A. C. Forsyth. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 993 (1989)
- M. G. Essig. *Carbohydr. Res.*, **156**, 225 (1986)
- F. Shafizadeh, R. H. Furneaux. *Carbohydr. Res.*, **100**, 303 (1982)
- T. T. Stevenson, R. E. Stenkamp, L. H. Jensen, F. Shafizadeh, R. H. Furneaux. *Carbohydr. Res.*, **104**, 11 (1982)
- F. Shafizadeh, D. D. Ward, D. Pang. *Carbohydr. Res.*, **102**, 217 (1982)
- Г. А. Толстиков, Ф. А. Валеев, А. А. Гареев, Л. М. Халилов, М. С. Мифтахов. *Журн. орг. химии*, **27**, 565 (1991)
- A. J. Blake, A. C. Forsyth, R. M. Paton. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 440 (1988)
- D. D. Ward, F. Shafizadeh. *Carbohydr. Res.*, **93**, 284 (1981)
- D. D. Ward, F. Shafizadeh. *Carbohydr. Res.*, **95**, 155 (1981)
- P. Bhat, D. Horton. *Carbohydr. Res.*, **122**, 189 (1983)
- F. Shafizadeh, M. G. Essig. *Carbohydr. Res.*, **114**, 71 (1983)
- Г. А. Толстиков, Ф. А. Валеев, И. Н. Гайсина, Л. В. Спирихин, М. С. Мифтахов. *Журн. орг. химии*, **28**, 2072 (1992)
- M. Isobe, N. Fukami, T. Nishikawa. *Heterocycles*, **25**, 521 (1987)
- Пат. 411403 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 185135m (1989)
- E. Takashi, M. Katsuya, Y. Hajime, K. Koseki, H. Kawakami, H. Matsushita. *Heterocycles*, **31**, 1585 (1990)
- H. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, K. Statsumoto, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh. *Heterocycles*, **31**, 2041 (1990)
- K. Koshi, E. Takashi, H. Kawakami, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh. *Heterocycles*, **31**, 423 (1990)
- Пат. 418925 Япония; *Chem. Abstr.*, **115**, 8564a (1991)
- H. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh. *Chem. Lett.*, 1459 (1990)
- M. G. Essig, F. Shafizadeh. *Carbohydr. Res.*, **127**, 235 (1984)
- Ф. А. Валеев, И. Н. Гайсина, М. С. Мифтахов, Г. А. Толстиков. *Журн. орг. химии*, **29**, 105 (1993)
- Y. Gelas-Mialhe. *Carbohydr. Res.*, **199**, 243 (1990)
- Y. Gelas-Mialhe, J. Gelas, D. Avenel, R. Brahmi. *Heterocycles*, **24**, 931 (1986)
- J. S. Brimacombe, F. Hunedy, L. C. N. Tucker. *Carbohydr. Res.*, **60**, C11 (1978)
- J. Pecka, M. Cerny. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **43**, 1720 (1978)
- M. Mori, T. Chuman, K. Kato. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4593 (1982)
- M. Mori, T. Chuman, K. Kato. *Carbohydr. Res.*, **129**, 73 (1984)
- J. N. Freskos, J. S. Swenton. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 658 (1985)

58. S.Chew, R.J.Ferrier. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 911 (1984)
59. S.Chew, R.J.Ferrier. *Carbohydr. Res.* **174**, 161 (1988)
60. K.Matsumoto, T.Ebata, K.Koseki, H.Kawakami, H.Matsushita. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2309 (1991)
61. K.Matsumoto, K.Ebata, K.Koseki. *Heterocycles*, **32**, 2225 (1991)
62. K.Matsumoto, K.Ebata, K.Koseki. *Chem. Eng. News*, **69**, 36 (1991)
63. M.Isobe, T.Nishikawa, S.Pikul, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6485 (1987)
64. M.Isobe, Y.Fukuda, T.Nishikawa, Ph.Chabert, T.Kawai, T.Goto. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3327 (1990)
65. M.Isobe, N.Fukami, T.Goto. *Chem. Lett.*, 71 (1985)
66. Г.А.Толстиков, Ф.А.Валеев, И.Н.Гайсина, Л.В.Спирихин, М.С.Мифтахов. *Журн. орг. химии*, **28**, 2072 (1992)
67. М.С.Мифтахов, Ф.А.Валеев, И.Н.Гайсина, О.В.Шитикова, В.Р.Султанмуратова, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **29**, 1122 (1993)

LEVoglucosenone: CHEMICAL PROPERTIES AND USING IN FINE ORGANIC SYNTHESIS

M.S.Miftakhov, F.A.Valeev, I.N.Gaisina

*Institute of Organic Chemistry, Ufa Research Centre of Russian Academy of Sciences
71, Prosp. Oktyabrya, 450054 Ufa, Russian Federation, Fax (3472) 35 – 6066*

The review elucidates preparation, structure, chemical properties of 1,6-anhydro-3,4-dideoxy- β -D-pyranosen-2-one (levoglucosenone), as well as the problems of using it in total synthesis of natural substances.

Bibliography — 67 references.

Received 10th May 1994