



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.455.07:542.95

МЕТОДЫ СИНТЕЗА МОНОСАХАРИДОВ С РАЗВЕТВЛЕННЫМ УГЛЕРОДНЫМ СКЕЛЕТОМ

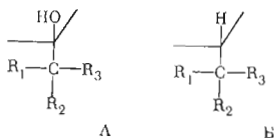
*Свиридов А.Ф., Шмырина А.Я., Чижов О.С.,
Кочетков П.Г.*

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва*

В обзоре рассмотрена литература по методам синтеза моносахаридов с разветвленным углеродным скелетом и дана оценка перспективности этих методов с точки зрения их регио- и стереоселективности.

ВВЕДЕНИЕ

Разветвленные сахара в последние годы привлекли большое внимание в связи с тем, что некоторые из них обнаружены в природе, другие являются важными полупродуктами в направленном стереоспецифическом синтезе антибиотиков, полиоксенов, простагландинов и других природных соединений. В зависимости от характера замещения при углеродном атоме, несущем боковую цепь, их можно подразделить на две большие группы. К первой относятся сахара, имеющие в точке разветвления наряду с боковой цепью какой-либо заместитель, чаще всего гидроксильную группу (тип А), ко второй — сахара, в которых углеродный атом, несущий боковую цепь, не имеет других заместителей (тип Б):



где $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 = \text{H}, \text{OH}, \text{CN}, \text{COOH}, \text{COOR}, \text{NO}_2, \text{Cl}, \text{Br}$ и др.

Как правило, при других углеродных атомах углеводного скелета находятся гидроксильные группы. Однако известны разветвленные сахара, имеющие другие заместители или дезоксизвенья. Известны также разветвленные сахара смешанного типа, содержащие в одной молекуле фрагменты типов А и Б.

Разветвленные сахара типов А и Б, как видно, близки по своей структуре, и поэтому для их получения часто используют одни и те же исходные соединения. Кроме того, вещества типа А в отдельных случаях могут служить источником для синтеза соединений типа Б.

Далее мы будем рассматривать только методы, применяемые для получения разветвленных сахаров типа Б, поскольку синтез сахаров типа А достаточно полно описан в ряде обзоров [1—5]. Вещества типа Б приобрели важное значение лишь недавно в связи с направленным синтезом полихиральных природных соединений. Их синтез представляет методически новую, значительно более сложную задачу по сравнению с получением соединений типа А.

В настоящее время все методы получения разветвленных дезоксисахаров можно подразделить на несколько групп. Наибольшее число синтезов

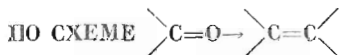
выполнено с помощью реакции Виттига. Успех этого подхода обусловлен в первую очередь тем, что к началу работ по разветвленным сахарам была хорошо разработана химия как фосфоранов, так и кетопроизводных сахаров. Кроме того, образующиеся непредельные сахара с *экзо*-двойной связью весьма перспективны в стереонаправленном синтезе многих природных соединений: гидрирование их приводит к разветвленным сахарам типа Б, а гидроксילирование — к производным типа А.

Не менее подробно изучалось раскрытие сахарных α -окисей различными нуклеофильными реагентами. Более скромные успехи в этой области объясняются тем, что в большинстве случаев α -окиси реагируют по двум центрам, а образующиеся промежуточные анионы весьма реакционноспособны и могут вступать в дальнейшие реакции элиминирования, перегруппировок и т. д. Все это в некоторой степени снижает ценность данного метода. Однако при тщательном выборе условий реакции, нуклеофильного реагента (например, применение диметилмагния вместо метилмагнийиодида) и модельных соединений раскрытие α -окисей углеводов проходит однозначно и с хорошими выходами.

Из других методов необходимо отметить присоединение различных нуклеофильных агентов к непредельным нитросахарам, 1,4-присоединение к α -синам и фотохимическое присоединение к непредельным сахарам. Очень перспективным представляется синтез разветвленных сахаров типа Б дезоксигенированием третичных спиртов, хотя этот метод сейчас применим лишь к спиртам, имеющим в α -положении подвижный атом водорода.

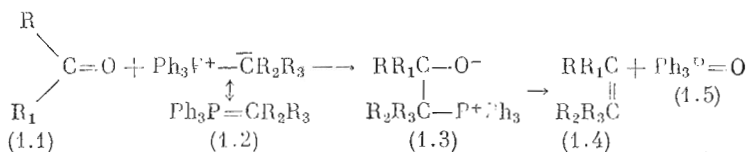
Другие методы синтеза, такие, как реакция Симмонса-Смита, оксо-реакция, получение разветвленных сахаров из гликалей, имеют пока ограниченное значение.

1. СИНТЕЗ РАЗВЕТВЛЕННЫХ САХАРОВ ИЗ УЛОЗ



1. Реакция Виттига

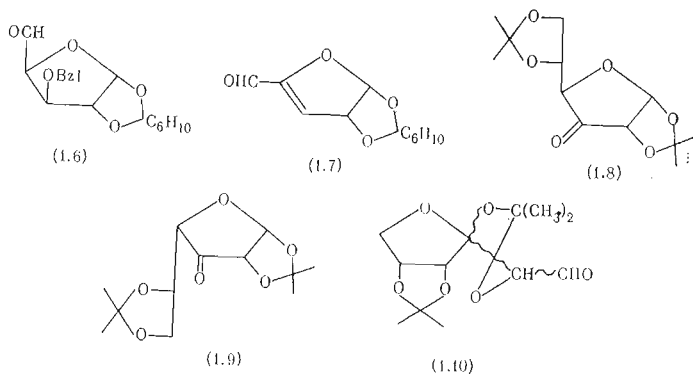
Наиболее важным и перспективным направлением в синтезе разветвленных сахаров является использование реакции Виттига, которая представляет собой взаимодействие оксосоединения (1.1) с фосфораном (1.2) через промежуточный бетаин (1.3) с образованием соответствующего непредельного соединения (1.4) и окиси трифенилфосфина (1.5):



Исходными соединениями в данном случае служат кетосахара, которые в последние годы стали сравнительно доступны [6]. По этому методу вначале получают ненасыщенные производные сахаров с *экзо*-двойной связью, которые могут быть далее использованы по различным направлениям. Гидрирование двойной связи приводит к разветвленным сахарам типа Б, гидроксילирование — к сахарам типа А. Кроме того, применение различных функционально замещенных фосфоранов позволяет получить производные углеводов с самыми разнообразными функциями в боковой цепи.

Применение реакции Виттига в области углеводов имеет свои особенности и сопровождается определенными трудностями. Главная проблема — выбор исходного сахарного компонента, гидроксильные группы которого должны быть надежно защищены. Поскольку фосфораны являются реагентами, обладающими в значительной степени основным характером, и поскольку применение сильных оснований, таких, как алкоголяты щелочных металлов, в получении реагента Виттига с неизбежностью ведет

к повышению основности реакционной среды, очень важно использовать щелочностабильные защитные группы. Однако и в этом случае нет гарантий от возможных побочных реакций. Например, альдоза (1.6) быстро превращается [7] в щелочной среде в ненасыщенный альдегид (1.7). Защищенные гликозулозы в щелочной среде часто вступают в альдольную конденсацию [8—10]. О-Алкилиденные производные кетосахаров могут подвергаться в этих условиях и другим типам превращений. Так, улоза (1.8) эмеризуется по С4 [9] с образованием разветвленных непредельных производных своего эмера (1.9). Кроме того, наблюдается превращение соединений (1.8) и (1.9) в (1.10).



Следовательно, даже использование кетоз, имеющих щелочно-стабильные защитные группы, в реакции Виттига или ее модификациях не гарантирует успеха, и к интерпретации данных нужно относиться критически.

Вторая проблема при использовании реакции Виттига — отделение ненасыщенного сахара от трифенилфосфиноксида (1.5). Общего способа для решения этой задачи до настоящего времени нет. Часто используется нерастворимость соединения (1.5) в отличие от сахарного компонента в легком петролейном эфире [12]. Можно также использовать осаждение непредельного сахара из водного спирта, в котором соединение (1.5) хорошо растворимо [13]. Полная очистка ненасыщенных сахаров достигается либо хроматографией, либо осаждением остатков (1.5) безводным бромидом лития в сухом эфире [14].

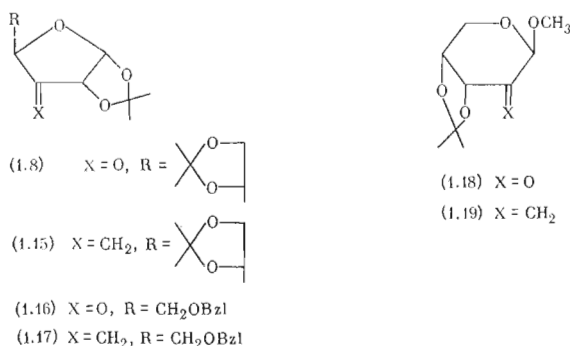
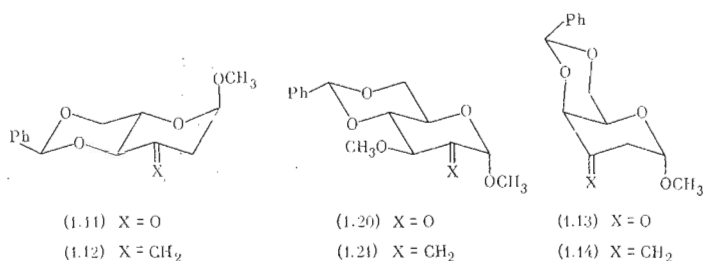
Общим результатом реакции Виттига в углеводной серии является введение ненасыщенного фрагмента в различные положения молекулы сахара. В зависимости от структуры вводимого фрагмента известные к настоящему времени продукты реакции Виттига с кетосахарами можно условно разделить на следующие группы.

- а) метиленовые производные сахаров;
- б) α , β -ненасыщенные кислоты, их производные и аналоги;
- в) тиоенольные производные.

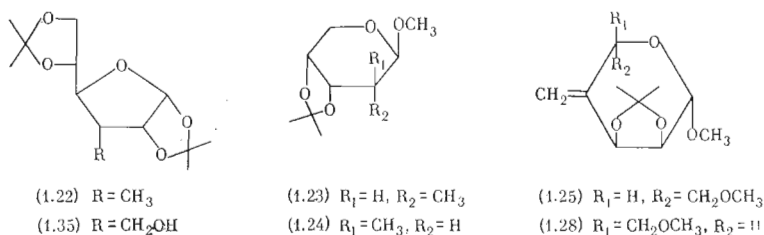
а) Метиленовые производные сахаров

Большинство синтезов, описанных недавно, были проведены с метилентрифенилфосфораном в инертной атмосфере; растворитель и акцентор протона варьировались. Полученные результаты приведены в таблице. Влияние условий реакции на выход конечного продукта было изучено на примере получения разветвленного сахара (1.15) из улозы (1.8) действием метилентрифенилфосфорана, полученного из трифенилметилфосфонийбромида под действием гидрида натрия в качестве основания [17]. Максимальный выход (55%) был достигнут при соотношении ирид — кетон 3:1 в диметилсульфоксиде при 22° С за 1 ч. Увеличение времени реакции до 5 ч практически не влияло на выход продукта, а повышение температуры до 60° С существенно снижало выход продукта (23%). Использование эквимолярного соотношения кетозы и ирида также вело к уменьшению выхода до 30%. При замене диметилсульфоксида на диметиловый эфир эти-

Левглицоля (глим) максимальный выход сахара (1.15) составлял лишь 28%.



Гидрирование С-метиленовых производных сахаров ведет к С-метилсахарам. Конфигурация нового хирального центра и стереоселективность реакции определяются природой соседних групп, причем водород присоединяется с менее экранированной стороны. Так, при гидрировании олефина (1.15) образуется только алло-изомер (1.22) [17], метиленовое производное (1.19) дает смесь *рибо*- и *арабино*-эпимеров (1.23) и (1.24) в соотношении 7:1, а соединение (1.25) превращается в смесь соединений (1.26) и (1.27) в соотношении 18:7 [27].



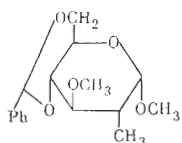
Однако избирательность гидрирования может быть низкой (например, гидрирование олефина (1.28) ведет к смеси примерно равных количеств соединений (1.29) и (1.30) [27, 28]), а направление реакции иногда трудно предсказать. Так, каталитическое гидрирование метиленового производного (1.21) идет стереоселективно, давая соответствующий разветвленный сахар (1.31) с выходом 84%, тогда как стереоселективность каталитического гидрирования олефина (1.32) была, вопреки ожиданиям, не очень

Улоза	Основание	Растворитель	Продукт	Выход, %	Литература
(1.11)	NaNH_2	NH_3 (жидк.)	(1.12) *		19
(1.13)	NaNH_2	NH_3 »	(1.14)	60	22
(1.8)	NaNH_2	NH_3 »	(1.15)		23
(1.8)	NaH	DMSO	(1.15)	55	24
(1.16)	NaH	DMSO	(1.17)	36	25
(1.18)	NaH	DMSO	(1.19)	3	26
(1.18)	$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	Гексан	(1.19)	55	26
(1.20)	$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	Толуол	(1.21) **	74	27

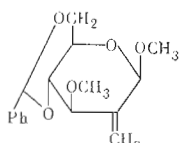
* Соединение (1.12) было использовано для синтеза гликозидов [12], разветвленного сахара, входящего в состав олигомицина [21—25] и хромомицина А₁ [26].

** С увеличением температуры реакционной смеси от 50 до 85°С время реакции уменьшилось с 17 ч до 20 мин, а выход продукта (1.21) увеличился до 85%.

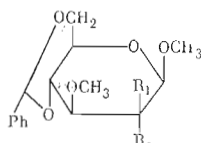
высокой и зависела от природы катализатора и растворителя [18]. При использовании никеля Ренея и неполярных растворителей соотношение продуктов (1.33) и (1.34) было 2,9:1, в то время как платина и полярные растворители способствовали изменению этого соотношения до 1:3,1. Большое количество катализатора способствовало удалению бензильденной группы.



(1.31)

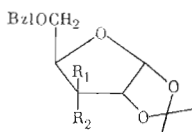


(1.32)



(1.33) $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{CH}_3$

(1.34) $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{H}$



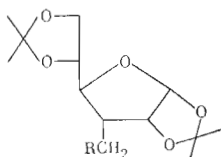
(1.36) $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{OH}$

(1.37) $\text{R}_1 = \text{OH}, \text{R}_2 = \text{CH}_3$

(1.38) $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{OH}$

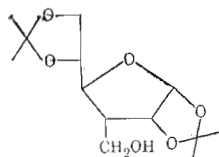
Для перехода от ненасыщенного разветвленного сахара к насыщенному, содержащему гидроксильную группу в боковой цепи, используют гидроборирование. Гидроборирование непредельного соединения (1.15) проводили [29] обработкой большим избытком дибора в безводном тетрагидрофуране; последующее окисление щелочной перекисью водорода приводило к образованию соединения (1.35) алло-конфигурации. Гидроборирование структурно родственного сахара (1.17) дало смесь соединений (1.36), (1.37), (1.38) в соотношении 5:7:88 [48].

Действием нитроксида (INO_2) в непредельные сахара можно ввести нитрогруппу. В случае ненасыщенного сахара (1.15) такое присоединение с последующим восстановлением образующегося β -нитроксида боргидридом натрия дает [16, 30] соединение (1.39).



(1.39) $\text{R} = \text{NO}_2$

(1.40) $\text{R} =$



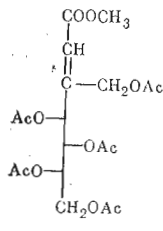
(1.35)

Ацетон инициирует фотоприсоединение 1,3-диоксолана к непредельному сахару (1.15) [31]. Полученный аддукт *алло*-конфигурации (1.40) содержит потенциальную альдегидную функцию.

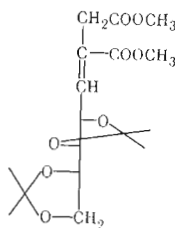
Таким образом, к настоящему времени получены метиленовые производные отдельных сахаров практически по всем положениям от C2 до C4 и исследованы их реакции (гидрирование, гидроборирование и др.).

Следующую группу разветвленных сахаров, полученных на основе реакции Виттига, составляют α , β -ненасыщенные кислоты и их производные.

Разветвленные производные (1.41) и (1.42) были получены [32] из пентаацетата *L*-сорбозы и 2,3;4,5-ди-*O*-изопропилиденальдегидо-*L*-арабинозы соответственно взаимодействием с карбоксиметилметилентрифенилфосфораном (выход 26%) и карбометоксикарбоксиметилметилентрифенилфосфораном (выход 73%).

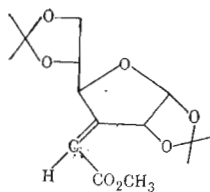


(1.41)

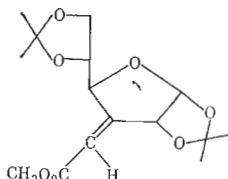


(1.42)

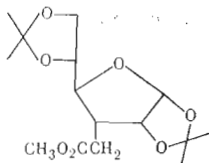
Взаимодействием карбоксиметилентрифенилфосфорана и улозы (1.8) в диметилформамиде была получена смесь *E*- и *Z*-изомеров (1.43) и (1.44) в соотношении 1 : 3 [33, 34]. Гидрирование обоих продуктов над 10%-ным палладием на угле привело к разветвленному дезоксисахару 1,2;5,6-ди-*O*-изопропилиден-3-дезоксиде-3-*O*-карбометоксиметиленаллофуранозе (1.45) с выходом 60%. Эти соединения в дальнейшем были использованы для синтеза ряда природных соединений: оптически активного (-)авенациолида [34, 35] (1.46), природного противогрибкового агента, алло- и рибонуклеозидов [36] (1.47) и (1.48).



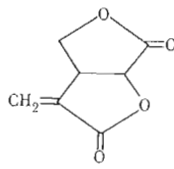
(1.43)



(1.44)

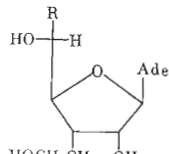


(1.45)



(1.46)

Аде - адепин



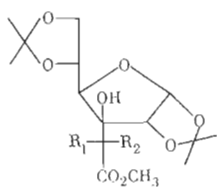
(1.47) R = CH₂OH

(1.48) R = H

При гидроксировании соединений (1.43) и (1.44) перманганатом калия в пиридине с выходом 44% получают изомерные разветвленные сахара (1.49) и (1.50) — исходные соединения в синтезе 2-*D*- и 2-*L*-(3-дезоксиде-1,2;5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -*D*-глюкофураноз-3-ил)глицинов [37–39], сахарных фрагментов противогрибковых соединений. Взаимодействие соединения (1.41) с диазометаном [40] ведет к образованию пиразолина (1.51), используемого в синтезе спиропрололидинов.

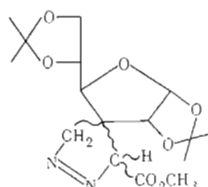
По реакции Виттига действием метоксикарбонилметилдиметилфосфоната в диметилформамиде на соответствующие улозы в присутствии *tert*-бутилата калия были получены непредельные разветвленные сахара (1.52)

[41] и (1.53) [42], гидрирование которых проходило стереоселективно, приводя к разветвленным сахарам (1.54) и (1.55) соответственно. Стереоселективность гидрирования может быть объяснена экранирующим эффек-

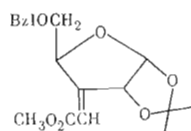


(1.49) $R_1 = H, R_2 = OH$

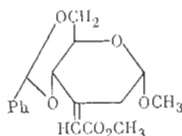
(1.50) $R_1 = OH, R_2 = H$



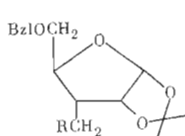
(1.54)



(1.52)



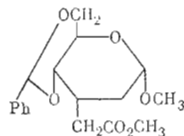
(1.53)



(1.54) $R = CO_2CH_3$

(1.60) $R = CN$

(1.61) $R = CH_2NHAc$

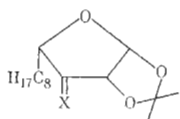


(1.55)

том 1,2-О-изопропилиденовой группы в соединении (1.52) и гликозидного метоксила в соединении (1.53).

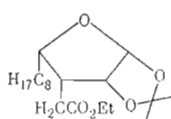
Взаимодействие этоксикарбонилметилтрифенилфосфорана с улозой (1.56) и последующее гидрирование образующегося алкена (1.57) благодаря наличию 1,2-О-изопропилиденовой группы, избирательно дает разветвленный сахар (1.58), открывающий путь к (-)-изоавеницилоиду [43].

Взаимодействие улозы (1.8) с карбанионом, полученным из тетраэтилметилепдифосфоната и бутиллития, приводит с выходом 81% к разветвленному ненасыщенному фосфонату (1.59), который был использован для получения модифицированных нуклеозидов [44, 45].

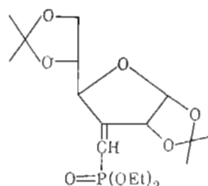


(1.56) $X = O$

(1.57) $X = CHCO_2Et$

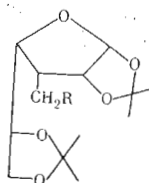


(1.58)



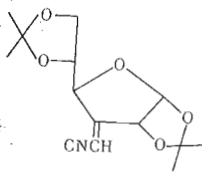
(1.59)

При действии на улозу (1.16) диэтилдианометилфосфоната в глицерине в присутствии гидрида натрия и последующем гидрировании на 10%-ном палладии на угле выделено производное (1.60), содержащее CN-группу, которое восстановлением алюмогидридом лития и ацетилированием можно превратить в разветвленный аминсахар (1.61) [41]. Осуществление подобных операций с улозой (1.9) также ведет к образованию единственного изомера (1.62), который можно превратить в аминсахар (1.63) [46]. Оба разветвленных аминсахара (1.61) и (1.63) встречаются в природе как компоненты антибиотиков. Из улозы (1.8) тем же путем с выходом 80% получен непредельный дианосахар (1.64) [47], гидрирование которого над палладием дает с выходом 80% разветвленный сахар (1.65), являющийся ключевым соединением в синтезе разветвленных нуклеозидов — рибо- и аллофуранозиладенинов [47]. Производное (1.64), которое альтернативно можно получить, используя цианометилтрифенилфосфоран [48], является полезным полупродуктом в синтезе L-3 (3-деокси-1,2;5,6-ди-О-изопропилиден- α -D-аллофураноз-3-ил)аланина — углеводного фрагмента полиок-

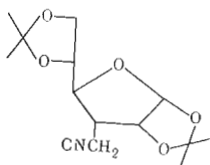


(1.62) R = CN

(1.63) R = CH₂NHAc

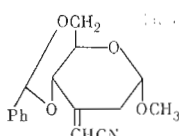


(1.64)

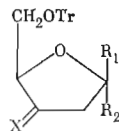


(1.65)

С кетосахаром (1.13) диэтилцианометилфосфонат в 1,2-диметоксиэтане дает с выходом 76% метиленовое производное (1.66), используемое в синтезе нуклеозидов [50]. Если же этим реагентом действовать на улозы (1.67) и (1.68), то с выходом 94% можно получить непределные сахара (1.69) и (1.70) соответственно [51]. Гидрирование цианоолефина (1.69) приводит к разветвленным сахарам (1.71) и (1.72), которые также используются в синтезе нуклеозидов.



(1.66)

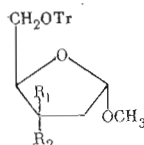


(1.67) X = O, R₁ = H, R₂ = OCH₃

(1.68) X = O, R₁ = OCH₃, R₂ = H

(1.69) X = CHCN, R₁ = H, R₂ = OCH₃

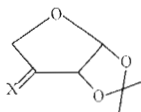
(1.70) X = CHCN, R₁ = OCH₃, R₂ = H



(1.71) R₁ = CH₂CN, R₂ = H

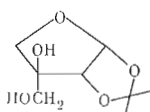
(1.72) R₁ = H, R₂ = CH₂ON

Непределный сахар (1.74), содержащий цианогруппу, можно получить из цианометилтрифенилфосфорана и улозы (1.73). После обработки производного (1.74) перманганатом калия с последующим боргидридным восстановлением была получена 3-С-оксиметил-1,2-О-изопропилиден-β-L-треофураноза (1.75) [48, 52]. Действие цианметилтрифенилфосфорана на родственные улозы (1.13), (1.76), (1.77), а также (1.78) приводит к образованию смеси *E*- и *Z*-изомеров ненасыщенных сахаров (1.79), (1.80), (1.81) и (1.82) с выходами 80–90% [48, 53]. *цис*-Гидроксилирование этих цианометиленовых соединений перманганатом калия в пиридине с последующим восстановлением полученных оксиформилсахаров боргидридом натрия открывает новый общий путь к разветвленным сахарам типа А, в точке разветвления эпимерным сахарам, полученным классическим методом по реакции Гриньяра. Именно таким гидроксилированием были синтезированы разветвленные сахара типа стрептозы и апиозы.

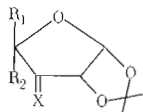



(1.73) X = O

(1.74) X = CHCN




(1.75)



(1.76) X = O, R₁ = H, R₂ = 

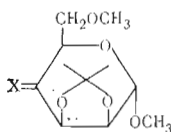
(1.77) X = O, R₁ = H, R₂ = CH₃

(1.78) X = O, R₁ = CH₃, R₂ = H

(1.79) X = CHCN, R₁ = H, R₂ = 

(1.80) X = CHCN, R₁ = H, R₂ = CH₃

(1.81) X = CHCN, R₁ = CH₃, R₂ = H

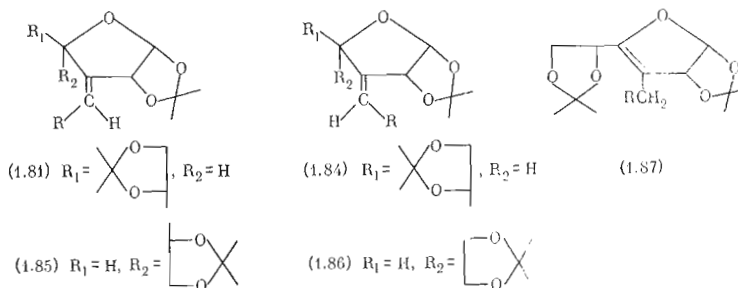


(1.78) X = O

(1.82) X = CHCN

Если улозы (1.8) и (1.9) ввести в реакцию Виттига со стабильными фосфоранами $RCHPPh_3$, где R равно CO_2Et , $COCH_3$ или $COPh$ [54], то с выходами 80–90% можно выделить *E*- и *Z*-изомеры (1.83)–(1.86).

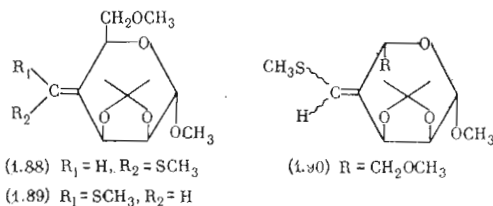
Интересно, что улоза (1.9) дает с названными фосфоранами исключительно продукты реакции Виттига (1.85) и (1.86), в то время как улоза (1.8) способна подвергаться эпитермизации по C4, давая полный набор продуктов (1.83)–(1.86). Эпитермизация по C4 в соединениях (1.83)–(1.84), которой способствует увеличение длительности реакции и полярности растворителя, вероятно, происходит через промежуточное соединение (1.87).



Таким образом, как видно из приведенных данных, α , β -ненасыщенные кислоты и их производные являются весьма полезными промежуточными соединениями в синтезе целого ряда природных соединений и их аналогов.

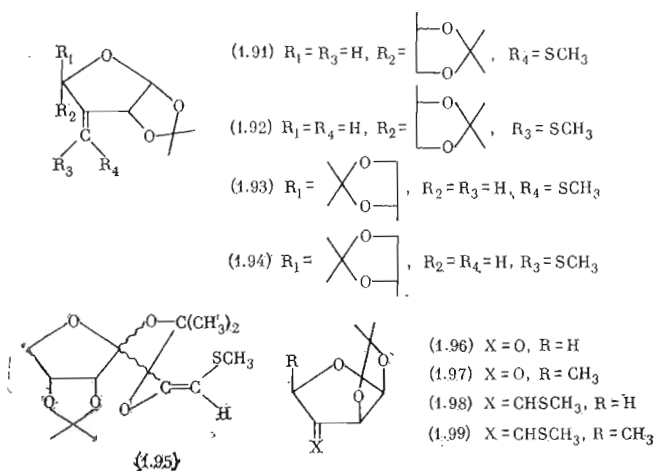
в) Тиоенольные производные

Обработка оксосахара (1.78) метилтиометилентрифенилфосфораном дает производные (1.88) и (1.89) с общим выходом 20% в соотношении 3:7 [55] и соединение (1.90), появляющееся в результате эпитермизации сахара по C5 в условиях реакции Виттига.

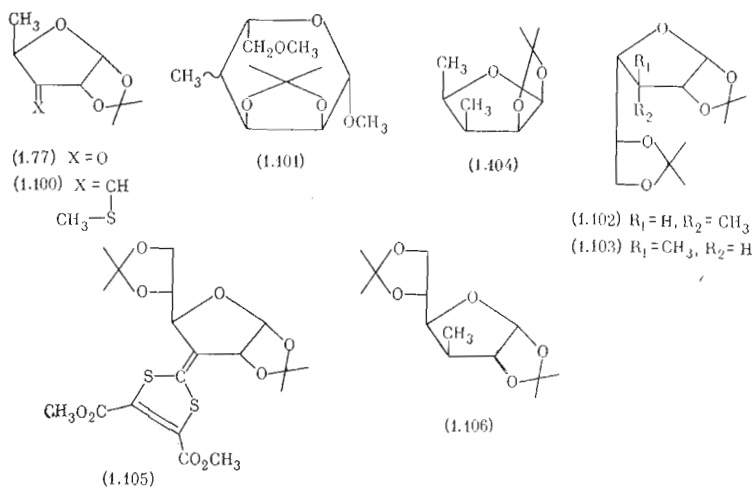


Взаимодействие метилтиометилентрифенилфосфорана с улозой (1.9) проходит [11] без эпитермизации, давая соответствующие изомерные тиовиниловые эфиры (1.91) и (1.92). Улоза (1.8) [11, 56] дает кроме ожидаемых продуктов (1.93) и (1.94) их эпитермы по C4 (1.91) и (1.92), а также «аномальный» продукт (1.95) неопределенной конфигурации. В литературе описана также реакция 1,2-О-изопропилиден- α -L-глицеротетрафураноз-3-улозы (1.96) и 5-дезоксид-1,2-О-изопропилиден- β -D-трео- (1.97) и -эритро- (1.77)-пентафураноз-3-улоз с тем же фосфораном, приводящая к *E*- и *Z*-изомерным соединениям (1.98) [52, 57], (1.99) [57, 58], (1.100) [58].

Разветвленные тиоенольные производные посредством восстановительного обессеривания превращаются в разветвленные сахара. Так, смесь геометрических изомеров (1.88) и (1.89) дает соединение (1.29) [58] и его *D*-гало-эпитерм (1.30) в практически равных количествах. Смесь эпитермов (1.101), полученных гидрированием соединения (1.90), разделить не удалось.



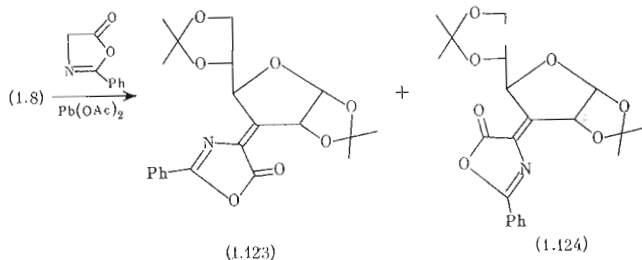
Интересные результаты были получены [11] с тиовиниловыми производными фураноз при обработке никелем Ренея. Изомеры (1.91) и (1.92) дали в этом случае не только ожидаемую 3-дезоксид-1,2;5,6-ди-О-изопропилиден-3-С-метил- α -D-гулофуранозу (1.102) и ее D-галакто-эпимер (1.103) в соотношении 11:4, но и ненасыщенный продукт (1.87, R=H) — правда, с низким выходом. Аналогично, изомеры (1.93) и (1.94), имеющие D-рибоконфигурацию, дали только один ожидаемый продукт (1.22), что показывает высокую стереоселективность гидрирования, обусловленную наличием 1,2-О-изопропилиденовой группы. Разветвленный сахар (1.104) был получен [52, 57] подобным путем из (1.99) вместе с небольшим количеством (20%) 3-С-эпимера. Следует отметить, что при гидрировании соединения (1.105), полученного из кетозы (1.8), стереоспецифичность не соблюдается и получается смесь изомеров (1.22) и (1.106) в соотношении 67:33 [58]. Авторами высказано предположение, что промежуточным продуктом в этой реакции является 1,2;5,6-ди-О-изопропилиден-3-дезоксид-3-С-метил- α -D-рибогексофураноза.



2. Синтез разветвленных сахаров через енамины

Продукты, аналогичные полученным из улоз по реакции Виттига, можно получить и другими методами. Исоцианогуксусные эфиры (1.107) реагируют в присутствии сильных оснований с карбонильными соединениями (1.108), давая α -формиламиноакриловые эфиры (1.109) [59].

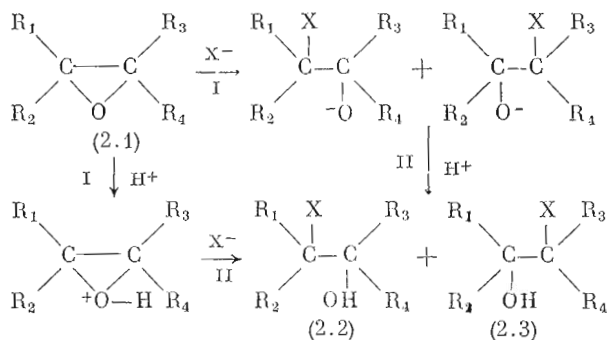
ветвленные сахарные производные (1.123) и (1.124) с выходом 75% [64, 65], гидрирование которых ведет к полиоксинаминокислотам.



Таким образом, применение реакции присоединения к улозам в синтезе разветвленных сахаров сделало возможным стереонаправленный синтез ряда важных природных соединений: (–)изоавенациолидов и авенациолидов, фрагментов полиоксисов, нуклеозидных антибиотиков и т. д. Как следует из приведенных данных, этот подход позволяет получать разветвленные сахара как типа А, так и типа Б с различными функциональными группами в боковой цепи.

II. СИНТЕЗ РАЗВЕТВЛЕННЫХ САХАРОВ ИЗ α -ОКСИЕЙ

Углеводные α -окиси являются весьма доступными и реакционноспособными соединениями. Они взаимодействуют с различными нуклеофильными реагентами как в нейтральных условиях, так и при катализе кислотами и основаниями. В общем случае реакция раскрытия несимметричного эпоксида (2.1) приводит к двум возможным продуктам (2.2) и (2.3).

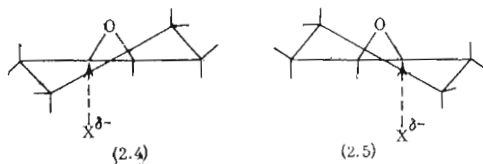


Соотношение образующихся соединений зависит от структуры α -окиси, условий реакции и природы реагента [66, 67].

Большинство углеводных α -окисей не содержат у α -углеродного атома групп, обладающих заметными электронными эффектами. Поэтому направление раскрытия таких α -окисей определяется главным образом стерическими факторами и природой реагента.

α -Окиси сахаров по конфигурационной устойчивости можно разделить на три группы: 1) окиси 4,6-бензилиденгексопиранозидов и 1,6-ангидрогексопираноз, обладающие закрепленной конформацией; 2) окиси гекса- и пентапиранозидов с незакрепленной конформацией; 3) окиси фуранозидов.

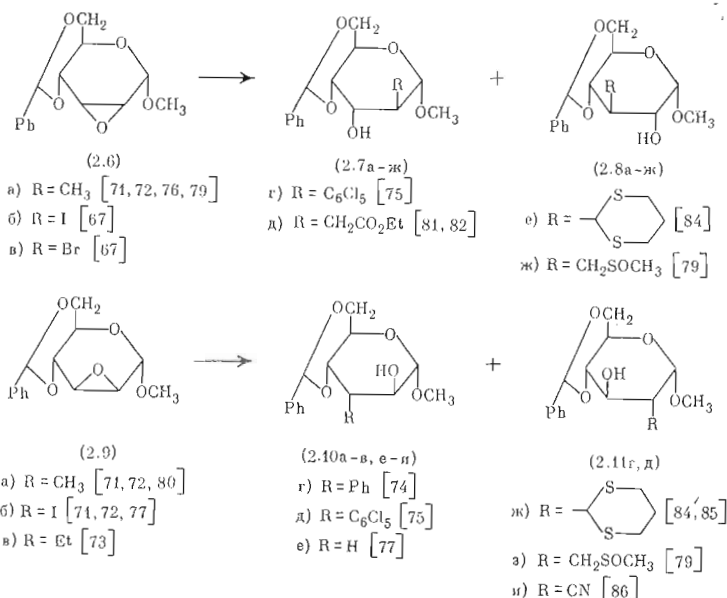
Для раскрытия α -окисей Фюрст и Платтнер сформулировали [68] правило: « α -Окиси раскрываются с образованием продуктов, имеющих *транс*-диаксиальную ориентацию обоих заместителей». При этом продукт *транс*-диаксиального раскрытия называют нормальным, а продукт, полученный путем альтернативного вида раскрытия цикла, т. е. диэкваториальный — аномальным.



Для максимальной стабильности переходных состояний (2.4) и (2.5) необходимо, чтобы подходящий нуклеофил X двигался копланарно α -окисному кольцу, а уходящий атом кислорода — в противоположном к нуклеофилу X направлении, что должно вести главным образом к продукту с *транс*-диаксиальной ориентацией обеих образующихся групп. Такие переходные состояния, как отметил Куксон [69], требуют гораздо меньшей энергии, чем ведущие к аномальным продуктам. В соответствии с этим эпоксиды с закрепленной конформацией обнаруживают существенно меньшую тенденцию к диэкваториальному раскрытию, чем к диаксиальному.

1. Окиси 4,6-бензилиденгексапиранозидов и 1,6-ангидро-гексапираноз

Наибольшее число работ по алкилированию α -окисей пиранозидов с закрепленной конформацией выполнено на примере 4,6-бензилиденпроизводных с *алло*-(2.6) и *манно*-(2.9) конфигурациями. Лучшие результаты были получены при использовании предложенного Джонсоном [70] литий-диметилкупрата. Этот реагент уже при 0° С в эфире раскрывает *алло*- и *манно*-окиси по правилу Фюрста — Платтнера, давая ожидаемые 2-дезоксис-2-С-альтро-(2.7а) и 3-дезоксис-3-С-глюко-(2.11а) производные. Являясь хорошим нуклеофилом, он гораздо меньше способствует реакциям элиминирования, чем метиллитий и с *алло*-окисью (2.6) дает смесь желаемого спирта (2.7а) и гликала (в соотношении 8,5 : 1), а с *манно*-окисью (2.9) — 70% нужного спирта (2.10а) и 30% 3-дезоксис-3-идпроизводного (2.10б) [71, 72]. Последнее соединение получается в результате атаки по атому С3 анионом иода, присутствующим в реакционной смеси, поскольку литий-диметилмедь получают взаимодействием метиллития с подистой медью.



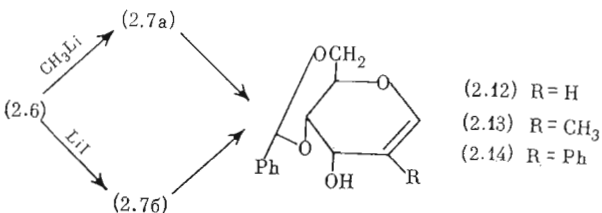
По-разному ведут себя по отношению к α -окиси (2.9) диалкил- и диарилмагний. В то время как диэтилмагний дает продукт нормального раскрытия окиси (2.10в) [73], дифенилмагний проявляет аномальное поведение, давая замещение по С2 с образованием единственного продукта (2.11г) с выходом 65% [74]. Аналогично по С2 раскрывает *манно*-окись (2.9) пентахлорфениллитий [75]. Здесь, по-видимому, главная роль принадлежит стерическому фактору, так как нормальное замещение по С3 будет вести к *син*-аксиальным фенильной и метильной группам, поэтому замещение в данном случае идет аномально, по С2.

Реакция *алло*-эпоксида (2.6) с алкилмагнийиодидами и бромидами, а также фенилмагнийбромидом протекает согласно правилу Фюрста —

Алаттнера, однако в этом случае вместо разветвленных сахаров получают галоиддезоксисахара (2.7б, в) [67].

Вследствие меньшей нуклеофильности аниона Cl^- по сравнению с Br^- и I^- использование алкилмагниихлоридов приводит главным образом к разветвленным сахарам в результате диаксиального раскрытия α -окиси, например (2.7а) [76]. Следует отметить, что действие реагентов Гриньяра, имеющих β -атом водорода, на α -окиси сахаров ведет к дезоксипроизводным. Так, из манно-эпоксида (2.9) действием этилмагнийиодида получают 3-дезоксипроизводное (2.10е) с выходом до 50%, а действием метил- и фенилмагнийиодидов — ожидаемый 3-деокси-3-подгликозид (2.10б) [77].

Весьма интересно реагирует с алло-эпоксидом (2.6) метиллитий. Необычное поведение его в реакциях такого рода было выяснено Шарма и Брауном [78, 79]. Метиллитий, содержащий иодид лития (поскольку получается из иодистого метила и лития), ведет к 4,6-бензильден-*D*-аллалю (2.12), а метиллитий, свободный от I^- , дает [73] 2-С-метильный аналог этого ненасыщенного сахара (2.13). В обеих реакциях α -окись реагирует нормально с I^- и CH_3^- -анионами соответственно, но первоначальные продукты затем подвергаются элиминации, катализируемой метиллитием, являющимся жестким основанием. В первой реакции от соединения (2.7а) отщепляется протон при С2 с последующим β -элиминированием метоксильной группы, приводя к метиламещенному (2.13), во второй — подпроизводное (2.7б) подвергается нуклеофильной атаке с *транс*-элиминацией атома пода и метоксильной группы, давая аллаль (2.12). Аналогично проявляет себя и фениллитий [80]. Реакцией фениллития с алло-пираозидом (2.6) в качестве главного продукта был получен *D*-аллаль (2.14). В отличие от этого реагента более мягкое основание, пентахлорфениллитий, реагирует с алло-окисью (2.6) с образованием нормального продукта раскрытия окиси (2.7г) [75].



Если при взаимодействии алло-окиси (2.6) с метиллитием образуются ненасыщенные соединения (2.12) и (2.13), то реакция манно-окиси (2.9) с этим реагентом ведет к нормальному продукту замещения по С3 (2.10а) [80].

Таким образом, из перечисленных реагентов для синтеза разветвленных сахаров из α -окисей (2.6) и (2.9) наиболее подходящими являются литий-диметилмедь и диалкилмагниий, поскольку только они приводят к целевым продуктам с препаративным выходом.

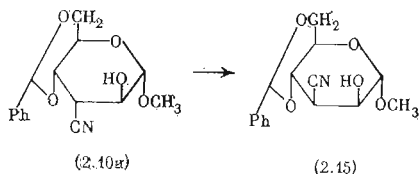
Для введения в молекулу сахара боковой цепи, содержащей функциональную группу, используют раскрытие α -окиси различными карбанионами, такими, например, как натриймалоновый эфир, что было предложено Кочетковым и сотр. [81] еще в 1962 г. При взаимодействии его с окисью (2.6) в молекулу сахара по С2-атому вводится двууглеродный фрагмент, содержащий карбоксильную группу (выход 30%). При полном исключении влаги выход продукта (2.7д) удалось повысить до 74% [82]. α -Окись (2.9) не взаимодействует с натриймалоновым и метоксималониевым эфирами даже в жестких условиях (кипящий тетралин) вследствие стерических препятствий [83].

Для введения функционального разветвления по атому С2 также было предложено использовать 1,3-дитиан-2-ил-литий. Взаимодействие этого реагента с окисью (2.6) ведет к 2-деокси-2-С-(1,3-дитиан-2-ил)альтропипраозиду (2.7е) с выходом 30%, причем непрореагировавшие 45% исходной окиси можно выделить и вновь ввести в реакцию [84]. С α -окисью (2.9) эта реакция приводит к альтрозиду (2.10ж) [84, 85] с выходом 50%.

Введение 1,2-дитианильной боковой цепи дает возможность впоследствии превратить ее в $-\text{CHO}$ -, $-\text{CH}_2\text{OH}$ -, $-\text{CH}_3$ - и другие группы, что весьма важно для синтеза разветвленных сахаров с функциональной боковой цепью.

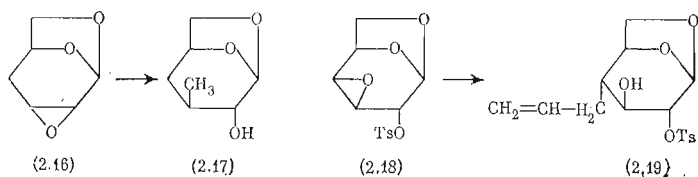
Алло-окись (2.6) раскрывается стереоселективно действием диметилсульфениланиона в диметилсульфоксиде с выходом до 95% [79]. При этом получается соответствующий 2-дезоксид-2-С-метилсульфенилметилальтропиранозид (2.7к). При взаимодействии этого карбаниона с *манно*-окисью (2.9) с выходом 74% образуется соответствующий 3-дезоксид-3-С-метилсульфенилметилальтропиранозид (2.10з), из которого последующим обесщиванием никелем Ренея можно получить разветвленные сахара, содержащие в боковой цепи метильную группу [79].

Для введения в молекулу сахара такой функциональной боковой цепи, как цианогруппа, наилучшей оказалась система $\text{Et}_3\text{Al}-\text{HCN}$, которая с *манно*-окисью (2.9) дает продукт нормального раскрытия по атому С3 (2.10и) с выходом 65% [86]. Учитывая данные Вильямса [87] и принимая во внимание подвижность протона в системе $\text{H}-\text{C}-\text{CN}$, можно ожидать, что соединение (2.10и) будет подвергаться инверсии по С3 в щелочной среде. При обработке метилатом натрия в метаноле за 5 сут оно эмеризируется на 80%, давая соединение (2.15). Равновесие смещено к продукту (2.15) в результате 1,3-взаимодействия 3-CN- и α 1-OCH₃-групп, которое ясно видно из данных рентгеноструктурного анализа [86]. Кроме того, в продукте (2.15) цианогруппа принимает экваториальное положение. Таким образом, используя систему $\text{Et}_3\text{Al}-\text{HCN}$, можно получить *манно*-производное из *манно*-окиси (продукт *цис*-раскрытия эпоксида).



Применение системы $\text{Et}_3\text{Al}-\text{HCN}$ к *алло*-окиси (2.6) приводило к сложной смеси продуктов, что, по-видимому, связано с дальнейшими превращениями первоначально получающегося по правилу Фюрста-Платтера 2-дезоксид-2-С-цианальтро-продукта.

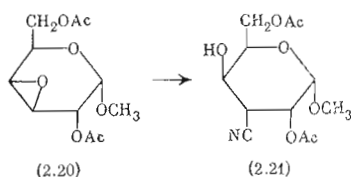
Алкилирование сахарных α -окисей, конформация которых жестко закреплена 1,6-ангидроциклом, практически не изучалось. В литературе имеется лишь два примера [88, 89] раскрытия подобных эпоксидов. 1,6;2,3-Диангидро-4-дезоксид- β -D-аллоза (2.16) взаимодействует с диметиллитиймедью с образованием ожидаемого 3-дезоксид-3-С-метилпроизводного (2.17) (выход 67%), которое было использовано для синтеза розоксида — природного соединения, выделенного из болгарской розы [90] и герани бурбовской [91]. В данном случае и стерический и полярный эффект способствуют алкилированию по С3. Недавно было проведено раскрытие 1,6;3,4-диангидро-2-О-тозил- β -D-галактопиранозы (2.18) аллилмагниихлоридом в тетрагидрофуране в присутствии каталитических количеств подистой меди [89]. При этом с выходом 88% была выделена 1,6-ангидро-2-О-тозил-4-дезоксид-4-С-аллил- β -D-глюкопираноза (2.19), которая была использована для синтеза тромбксана Б.



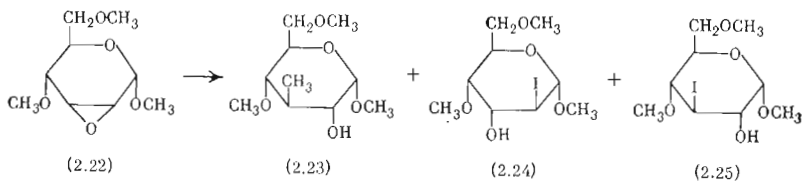
Таким образом, на направление раскрытия закрепленных α -окисей решающее влияние оказывает строение самой окиси, в отдельных случаях также может иметь значение природа атакующего агента.

2. Окиси гекса- и пентапиранозидов с незакрепленной конформацией

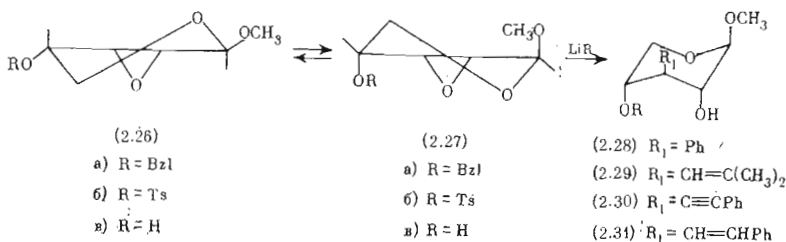
Получение разветвленных сахаров раскрытием 3,4-ангидрогексапиранозидов отражено в литературе единственной публикацией о взаимодействии *галакто*-окиси (2.20) с $\text{Et}_3\text{Al} - \text{HCN}$ в эфире [82].



Здесь, как и следовало ожидать исходя из более стабильной (4C_1) конформации, α -окисный цикл раскрывается по C3-атому с образованием единственного продукта *гуло*-конфигурации (2.21). Раскрытие 2,3-ангидрогексапиранозидов также представлено в литературе единственным примером. При действии метилмагнийиодида на 2,3-ангидроаллопиранозид (2.22) [93] наряду с аномальным разветвленным сахаром (2.23) с заметным выходом были получены подпроизводные (2.24) и (2.25).

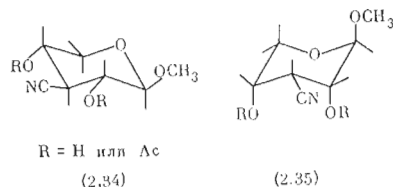
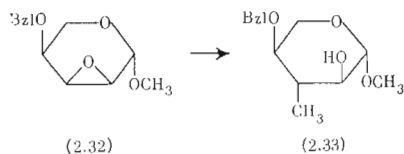


Раскрытие α -окисного цикла в пентапиранозидов с образованием разветвленных сахаров изучалось на примере метил-2,3-ангидро- β -D- [80, 87] и α -L-рибопиранозидов (2.26a–в) [86, 92]. Здесь диаксиальное раскрытие α -окиси ведет к 3-замещенным продуктам *ксило*-конфигурации (2.28–2.31) [80]. Такой результат легче всего объяснить на основе стереических эффектов заместителей при атомах C1 и C4.



Аномерная группа, находящаяся в *транс*-положении к окисному кольцу, затрудняет подход нуклеофила к атому C2, в то время как заместитель при C4, находясь в *цис*-положении, не препятствует замещению по C3 [94]. Аналогично проходила реакция диметилмагния с метил-2,3-ангидро-4-О-бензил- β -L-рибопиранозидом (2.32), в результате которой с выходом 92% выделен метил-3-дезоксиг-3-С-метил-4-О-бензил- β -L-ксилопиранозид (2.33) [95]. Действие цианида натрия в щелочных условиях при 100°С на метил-2,3-ангидро- β -D-рибопиранозид (2.26в) [87] приводит к продукту нормального раскрытия α -окиси (2.34) (выход 28%), который далее изомеризуется под влиянием основания в соединение (2.35). При использовании в качестве алкилирующего агента системы $\text{Et}_3\text{Al} - \text{HCN}$ в эфире выход 3-С-цианопродукта повышается до 60%

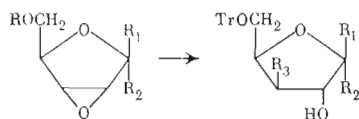
[92], причем изомеризации не наблюдается.



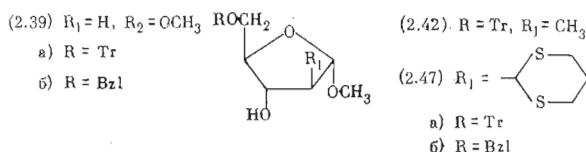
Перечисленными примерами практически исчерпываются исследования в области алкилирования α -оксидов пиранозидов с незакрепленной конформацией. Как видно, на направление их раскрытия оказывает влияние как строение самой окиси, так и природа нуклеофила.

3. Окиси фуранозидов

В 2,3-ангидропентафуранозидах окисановое кольцо, расположенное перпендикулярно фуранозному, вынуждает молекулу принимать конформацию конверта, в которой кольцевой атом кислорода находится выше или ниже плоскости углеродных атомов. Поэтому в основном состоянии углеродные атомы С2 и С3 неразличимы, а конформационные эффекты проявляются только в переходном состоянии. Направление раскрытия окиси зависит от совокупности стерических и полярных эффектов групп, смежных с эпоксициклом. Группы в *транс*-положении препятствуют замещению при смежном углеродном атоме. Полярные эффекты, по-видимому, способствуют замещению по С3-атому, как и для пиранозидов. Оба эффекта действуют в одном направлении в α -*ликсо*- и β -*рибо*-эпоксидах, давая замещение по С3, в то время как α -*рибо*- и β -*ликсо*-эпоксидамы способны образовывать смеси продуктов раскрытия окиси по С2 и С3. Так, реакция метилмагнийхлорида с окисью метил- β -*D*-рибофуранозида (2.36а) [96] идет медленно и дает 16% 3-дезоксид-3-хлор- (2.37) и 50% 3-дезоксид-3-С-метил- (2.38)- β -*D*-ксилопроизводных, а реакция с аномерным эпоксидом (2.39) идет быстро и дает 36% 3-дезоксид-3-хлор (2.40), 48% 3-дезоксид-3-С-метил- (2.41)- α -*D*-ксило- и небольшое количество 2-дезоксид-2-С-метил- α -*D*-арабино- (2.42) производных.

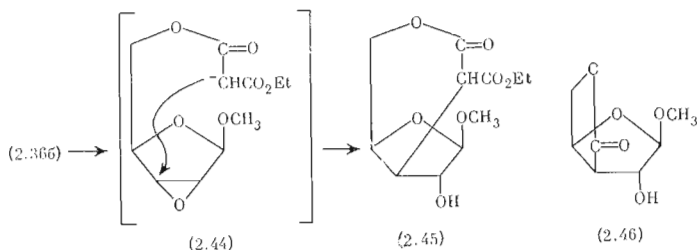


- (2.36) R₁ = OCH₃, R₂ = H
 а) R = Tr
 б) R = COCH₂CO₂Et
 в) R = H
- (2.37) R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = Cl
 (2.38) R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = CH₃
 (2.40) R₁ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = Cl
 (2.41) R₁ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = CH₃
 (2.43) R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = CH₂CO₂Et



Под действием диэтилнатриймалонового эфира окись (2.36а) также дает продукт раскрытия по С3 (2.43) с выходом 65% [97]. Региоспецифическое образование соединения (2.45) явилось результатом внутримолекулярной атаки карбанионом (2.44) на уходящую группу, такую, как α -окисная группировка в той же молекуле. Обработка α -окиси (2.36б) гидридом

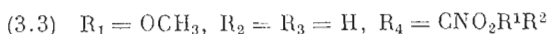
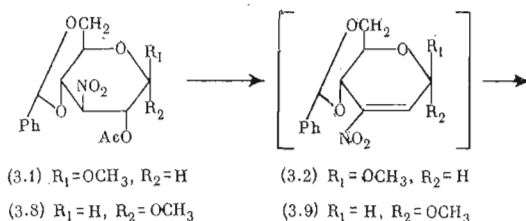
натрия в кипящем бензоле дает с выходом 60% продукт раскрытия окиси по С3 (2.45).



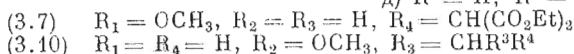
Неожиданные результаты были получены [98] при взаимодействии соединений (2.39a) и (2.39б) с 1,3-дитиан-2-ил-литием. Взаимодействуя селективно по С2, он образует разветвленные сахара (2.47a) и (2.47б) с выходом 86%. Эти результаты противоположны поведению алкилмагни-галогенидов, дающих низкие выходы трудноразделяемых смесей 3-С- и 2-С-алкиладдуктов. Интересно, что цианид-ион с окисью (2.36в) реагирует [99] главным образом по С3, но в условиях реакции цианогруппа подвергается гидролизу с образованием карбоксильной функции, которая, взаимодействуя с ОН-группой при С5, дает лактон (2.46). Таким образом, и в данном случае направление алкилирования зависит от структуры исходной α-окиси, хотя иногда может иметь значение природа нуклеофила.

III. ПРИСОЕДИНЕНИЕ НУКЛЕОФИЛОВ К НЕНАСЫЩЕННЫМ НИТРОСАХАРАМ

В 1968 г. впервые был проведен синтез по Михаэлю [100] некоторых α,γ-динитропроизводных сахаров [101, 102]. Реакция между 3-дезоксид-3-нитросахаром (3.1) и различными нитроалканами в присутствии стехиометрических количеств триэтиламина за 16 ч приводит к образованию разветвленных сахаров (3.3a) — (3.3д). С первичными нитроалканами выходы продуктов достигают 60—85%, с 2-нитропропаном — 45%. По-видимому, реакция идет через образование промежуточного нитроолефина (3.2), так как при использовании последнего в качестве исходного присоединение нитроэтана происходит количественно за 0,5 ч.



- a) $R^1 = R^2 = H$
- б) $R^1 = H, R^2 = CH_3$
- в) $R^1 = H, R^2 = C_2H_5$
- г) $R^1 = R^2 = CH_3$
- д) $R^1 = H, R^2 = CO_2CH_3$



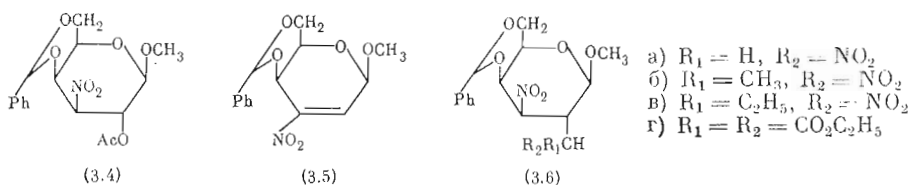
- (3.13) $R_1 = OCH_3, R_2 = R_3 = H, R_4 = CN$
- (3.14) $R_1 = OCH_3, R_2 = R_4 = H, R_3 = CN$
- (3.18) $R_1 = R_4 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = CN$

- a) $R^3 = R^4 = CO_2Et$ (>70%)
- б) $R^3 = H, R^4 = COCH_3$ (93%)
- в) $R^3 = R^4 = COCH_3$ (94%)
- г) $R^3 = R^4 = CO^i h$ (72%)
- д) $R^3 = COCH_3, R^4 = CO_2Et$ (50%)

Применение этой реакции к соединению *D*-галакто-ряда (3.4) привело к его деструкции с выделением бензальдегида. Это, по-видимому, связано с тем, что связь С4-О4, активированная нитрогруппой, легко разрывается [100] с последующей элиминацией бензальдегида, и такой разрыв [103–105], катализируемый основанием, может помешать нужному направлению реакции. Лабильность бензилидеповой защиты в соединениях типа 4,5-*цис*-ацеталей (3.4) в сравнении с *транс*-ацеталами надо учитывать в синтезах с их использованием.

Нитроолефин (3.5) легко присоединяет нитроалканы, образуя разветвленные сахара (3.6а)–(3.6в) с выходами 60–80%. Диэтилмалоновый эфир также способен присоединиться к нитропроизводным (3.1) и (3.5), давая соответствующие разветвленные сахара (3.7) и (3.6г) соответственно [103].

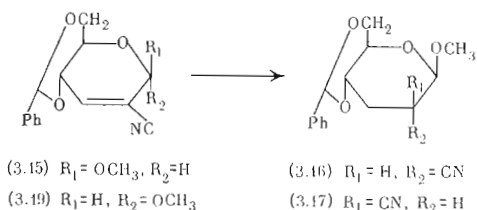
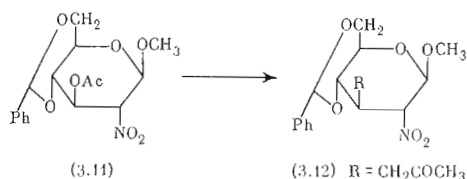
При введении в реакцию Михаэля α -аномеров (3.8) и (3.9) с этилмалонатом, ацетилацетоном, дибензилметаном и этилацетоацетатом с хорошим выходом получают менее стабильные *манно*-изомеры (3.10а)–(3.10д) [106], причем реакция с ацетилацетоном в мягких условиях с хорошим выходом дает только продукт (3.10в), в более жестких условиях соединение (3.10в) превращается в соединение (3.10б) [107].



Направление реакции Михаэля определяет стереохимия атома С1: в результате реакции всегда образуется *транс*-изомер по связи С1–С2.

Подобно 3-нитроацетату (3.1) [108] 2-нитроацетат (3.11) также активен в реакции с карбонилмиами [109]. К нему легко присоединяется ацетилацетон с образованием соединения (3.12) с выходом 71%.

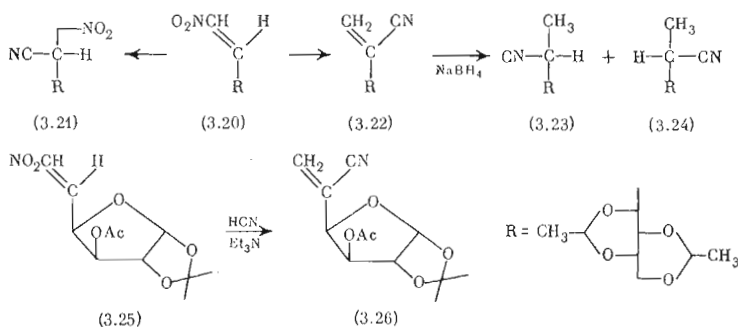
Подобно нитроалканам синильная кислота также легко реагирует с ненасыщенным нитросахаром (3.2) с образованием соединений (3.13), (3.14) и (3.15) с выходами 50, 15 и 16% соответственно [106]. Для получения цианосоединений (3.13) и (3.14) необходимы лишь каталитические количества триэтиламина; увеличение его количества ведет к значительному возрастанию выхода цианоолефина (3.15), являющегося продуктом превращения соединений (3.13), (3.14) при повышенной температуре в присутствии триэтиламина [110]. Восстановление соединений (3.15) боргидридом натрия приводит к смеси дезоксицианосахаров (3.16) и (3.17) (1 : 1). Подобная обработка синильной кислотой α -аномера (3.9) в присутствии каталитических количеств цианида калия в нитрометане [111] дает смесь соединений (3.18) и (3.19) (10 : 1) с большим выходом 95%. Скорость реакции зависит от полярности растворителя: в ацетонитриле



при катализе KCN или в диметилсульфоксиде без катализатора присоединение закапчивается через 25 мин и ведет к соединению (3.18), которое постепенно превращается в дианоалкен (3.19) [112].

Таким образом присоединение нитроалканов и HCN к нитросахарам проходит стереоселективно и его направление зависит от конфигурации аномерного центра. Присоединение идет преимущественно в *транс*-положение к агликону, даже если при этом образуются менее стабильные изомеры.

Присоединение HCN к соединениям с открытой цепью и терминальной нитроолефиновой группой [110], например к нитроолефину (3.20), дает изомер (3.21) с выходом 36%. При увеличении времени реакции в реакционной смеси появляется цианоолефин (3.22), количество которого может достигнуть 76%. Действием триэтиламина на соединение (3.21) также получается цианоолефин (3.22), т. е. изменяя количество катализатора и длительность реакции, можно варьировать соотношение продуктов. Восстановлением продукта (3.22) получают смесь (1:1) изомеров разветвленных сахаров (3.23) и (3.24) [110].

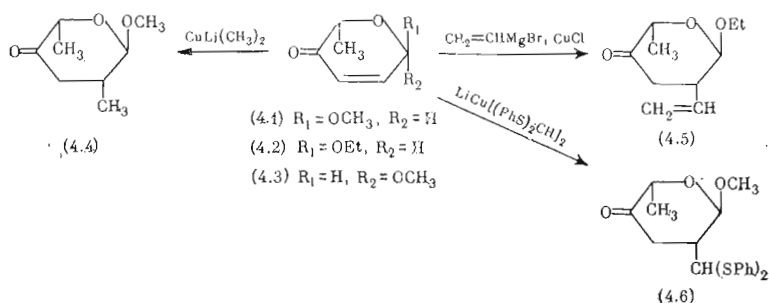


Аналогично нитроолефин (3.25) легко реагирует с HCN. Отщепление HNO₂ из образующегося промежуточного продукта нитроцианосахара здесь протекает так легко, что промежуточный продукт не смогли выделить. При продолжительном времени реакции цианоолефин (3.26) можно получить с выходом 60% [110].

Таким образом, присоединение карбанионов к нитросахарам представляется перспективным в синтезе разветвленных аминсахаров с боковой цепью, содержащей различные функциональные группы.

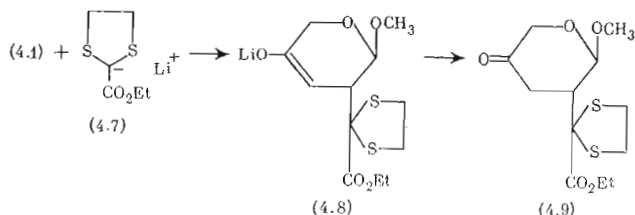
IV. ПОЛУЧЕНИЕ РАЗВЕТВЛЕННЫХ САХАРОВ 1,4-ПРИСОЕДИНЕНИЕМ К α -ЕНОМАМ

Одним из способов прямого синтеза разветвленных сахаров типа Б является 1,4-присоединение нуклеофильных агентов к α,β -ненасыщенным улозам, ставшим доступными в последние годы. Эту реакцию исследовали [113] на метил-(4.1)- и этил-(4.2)-2,3,6-тридезоксид- α -L-глицерогекс-2-енопиранозид-4-улозах, которые дают с реагентами Гриньяра и литий-алканами смесь продуктов 1,2- и 1,4-присоединения. Как нашли Хараши и Тоуши [114], реакцию можно направить в сторону 1,4-присоединения добавлением галогенидов меди. Так, соединение (4.1) дает с CuLi(CH₃)₂ 1,4-аддукт (4.4) [115]. Винилмагнийбромид реагирует с (4.1) в присут-



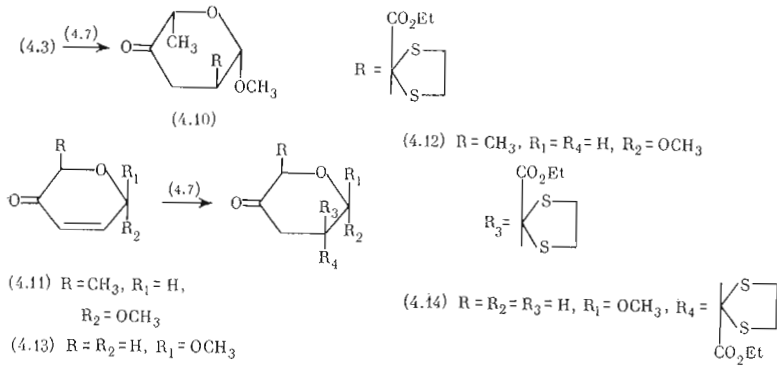
ствии CuCl или $[\text{CuI}\{(\text{Bu}^n)_3\text{P}\}_3]_4$ с образованием аддукта (4.5). Использование $\text{CuLi}[(\text{PhS})_2\text{CH}]_2$ дает смесь продуктов, из которых главным является разветвленный сахар (4.6) [116]. Однако использование реакций, катализируемых медными комплексами, ограничено из-за трудности разделения образующихся смесей.

Значительно более успешным оказалось применение 2-карбэтокси-1,3-дитиолана (4.7) [117], который, обладая более кислым атомом водорода, чем 1,3-дитиан и 1,3-дитиолан, дает относительно стабильный и менее реакционноспособный анион, так что при температуре порядка -80°C может происходить избирательное 1,4-присоединение. Выход продукта (4.9) [115], в боковой цепи которого оба углеродных атома несут функциональные группы, достигает 74%.

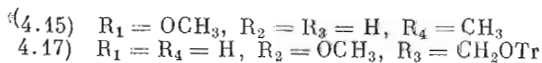
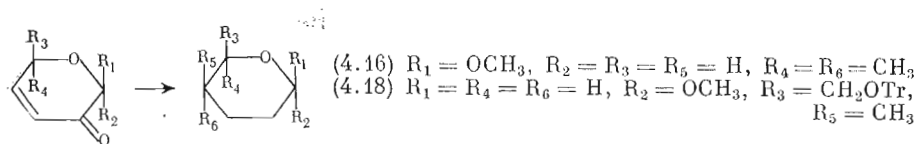


Присоединение медьорганических реагентов и соединения (4.7) к енону (4.1) происходит строго стереоселективно: из двух возможных изомеров выделен только один с боковой цепью при C2 в *транс*-положении к CH_3O -группе при C1. При изменении конфигурации C1-атома 1,4-присоединение к енону (4.3) проходит также стереоселективно с образованием продукта (4.10) [115, 118], боковая цепь которого находится тоже в *транс*-положении к аномерной группе.

Аналогично, при реакции енона (4.11) с анионом (4.7) получается только *транс*-аддукт 1,4-присоединения (4.12) [118].



При переходе к пентапиранозидному ряду [118] стереоселективность сохраняется и из енона (4.13) получается единственный продукт (4.14). Гекс-3-енопиранозид-2-улозы (4.15) и (4.17) алкилируются литийдиметилмедью, давая разветвленные сахара (4.16) и (4.18) с введением CH_3 -группы при C4 также в *транс*-положение к метоксиду при C1 [119, 120].

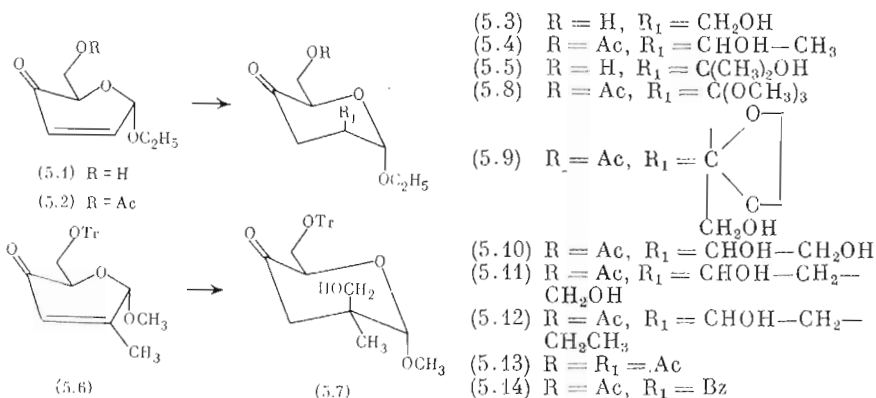


Таким образом, направление 1,4-присоединения аниона к α -енонам при C2 и C4 зависит от стерических факторов и идет под контролем аномерного центра так, что входящая группа занимает *транс*-положение к агликону.

V. ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

1. 1,4-Присоединение к α -енонам

Простым и перспективным методом образования С—С-связи является 1,4-присоединение спиртов к α -енонам под действием облучения [121]. Фрейзер-Рейд и сотр. [122] исследовали фотоиндуцированное присоединение метанола, этанола и изопропанола к этил-2,3-дидезокси- α -D-глициперекс-2-енопиранозид-4-улозе (5.1) и ее ацетату (5.2) в присутствии бензофенона. При этом с выходами 65–85% были получены разветвленные сахара, имеющие в боковой цепи первичные, вторичные и третичные гидроксильные группы. Конфигурация С2-атома зависела от конфигурации аномерных центров [123]: входящая группа имела *транс*-расположение относительно агликона при С1. Интересно, что наличие в молекуле исходной улозы заместителя при С2 не влияет на стереохимию присоединения [124]. Например, соединение (5.6) при облучении в метаноле в присутствии бензофенона образует соединение (5.7) с выходом 61%.



1,4-Фотоприсоединение к α -енонам можно проводить и с более сложными аддендами. Установлено [125], что ди- и трюксипкарбанионы, полученные соответственно из ацеталей и ортоформата, легко присоединяются к енону (5.2), давая разветвленные сахара (5.8) и (5.9). С полифункциональными соединениями, такими, как этиленгликоль и пропан-1,3-диол, присоединение к енону (5.2) идет легко и стереоселективно, приводя к мономерным продуктам с выходами более 85% [125]. Эти соединения (5.10) и (5.11) имеют в боковой цепи по две различные гидроксильные группы. Фотовзаимодействие енона (5.2) с β -оксипропионатом привело [126] к продукту (5.12) с гидроксильной и сложноэфирной функциями в боковой цепи. Не менее успешно в подобную реакцию вступают и альдегиды. Ацетальдегид и бензальдегид с еноном (5.2) дают соединения (5.13) и (5.14) с выходом 67 и 58% соответственно с кетогруппой в боковой цепи, причем во всех этих случаях присоединение идет строго стереоселективно.

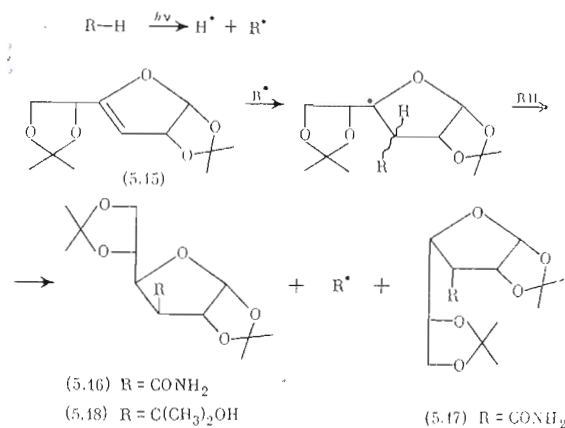
Таким образом, 1,4-присоединение к α, β -ненасыщенным улозам при облучении, так же как и в основном состоянии, идет стереоселективно и находится под контролем гликозидного центра: входящая группа занимает *транс*-положение к агликону молекулы моносахарида.

2. Присоединение к непредельным сахарам

Розенталь и Шьюдо [127] получили разветвленные сахара путем присоединения формамида или изопропанола к непредельным сахарам. Присоединение формамида в присутствии ацетона, инициируемое облучением, ведет к карбамоильным аддуктам, строение которых зависит от структуры исходного олефина. С терминальными олефинами получают преимущественно продукт присоединения против правила Марковникова, а с нетерминальными — смесь двух возможных амидов [127]. Фотоамидирование привлекает внимание в связи с синтезом углеводных карбоксамидов, структурно родственных гоугератину [128]. Восстановление карбамоильных са-

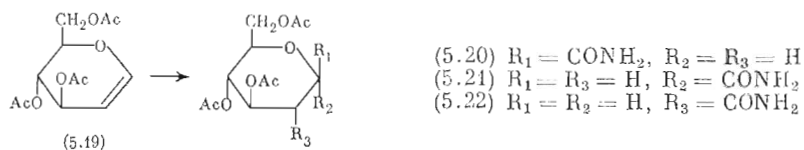
харов приводит к разветвленным аминсахарам, которые являются гомологами аминуглеводных участков пурамицина [128].

В реакцию фотохимического присоединения вводились непредельные сахара с двойной связью в различных положениях. Считают, что продукты фотоамидирования образуются в результате *транс*-присоединения карбамильного и водородного радикалов к двойной связи, причем донором водородных радикалов является формамид [127]. Хотя стереохимия фотореакции до сих пор не выяснена, ход химического синтеза соединений (5.16) и (5.17), полученных при облучении непредельного сахара (5.15) в присутствии формамида и ацетона с выходом 15 и 16% соответственно, можно проиллюстрировать следующим образом:



Присоединение радикала $\cdot\text{CONH}_2$ идет селективно по С3-атому и в равной степени с обеих сторон двойной связи, как показывает почти равный выход продуктов (5.16) и (5.17). Соединение (5.18), выделенное с выходом 7%, образуется, вероятно, *транс*-присоединением к олефину (5.15) оксизпропильного радикала и водорода, полученных облучением ацетона.

Присоединение формамида к гликалям проходит менее направленно. Например, из соединения (5.19) получены продукты (5.20), (5.21) и (5.22) в соотношении 2 : 2 : 3 [129].



В противоположность фотоамидированию присоединение изопропанола (фотооксикалирование) стереоселективно, оксизпропильная группа присоединяется к соединению (5.15), давая практически один изомер (5.18) (выход 31%).

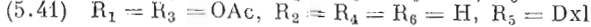
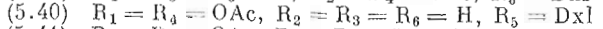
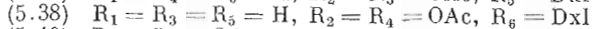
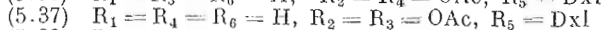
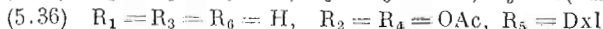
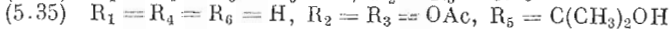
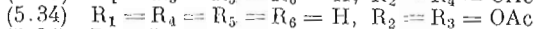
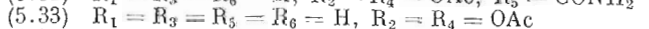
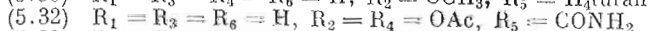
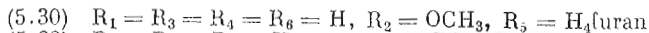
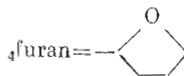
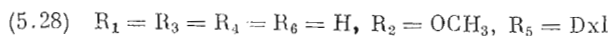
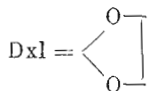
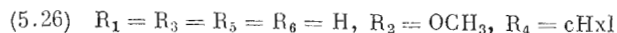
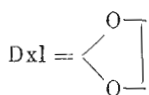
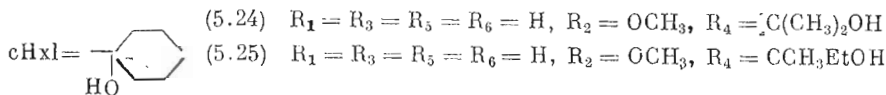
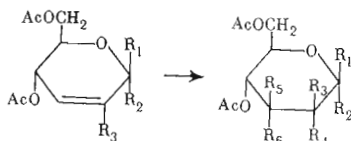
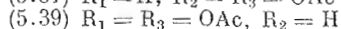
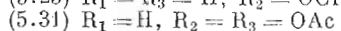
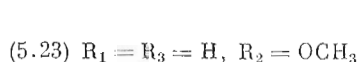
При облучении соединения (5.23) в изопропаноле с выходом 66% образуется соединение (5.24) [130]. Подобные реакции наблюдались и для других вторичных спиртов, например бутан-2-ола и циклогексанола (выходы (5.25) и (5.26) 52 и 64% соответственно), пентан-2- и 3-ола. Однако в двух последних случаях фотоаддукты получены с низкими выходами [130].

Первичные спирты вообще не реагируют с ненасыщенными сахарами [130], реакции присоединения вторичных спиртов к непредельным гексамидам идут также в присутствии ацетона, однако выходы продуктов зашажены вследствие конкурирующего присоединения пропан-2-ола, получающегося при восстановлении ацетона.

Подобные реакции с 1,3-диоксоланом и тетрагидрофураном приводят к соответствующим аддуктам (5.27) и (5.28) с выходом по 39% и (5.29) и (5.30) с выходами 15 и 32% соответственно [131]. Реакция дает тер-

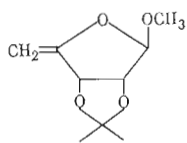
модинамически наиболее стабильные изомеры с экваториальными боковыми цепями при C2 и C3, хотя региоселективность не наблюдается.

Наличие в соединении (5.31) при C2-атоме ацетоксильной группы определяет направление и стереохимию его реакции с формамидом в присутствии ацетона, в результате образуются продукты (5.32)–(5.35) с выходами 46, 13, 1 и 7% соответственно [132]. Карбамоильный и оксизопропильный радикалы присоединяются здесь исключительно к C3. При исследовании молекулярной модели исходного олефина (5.31) было установлено [123], что наименее затрудненным является подход атакующего радикала к атому C3 сверху от плоскости двойной связи; подход снизу оказывается стерически затруднен AcO-группой при C4. Сначала идет присоединение карбамоильного или оксизопропильного радикала к C3 в экваториальной ориентации, за которым следует захват водородного радикала из другой молекулы реагента и присоединение его к C2-углеродному атому [132].

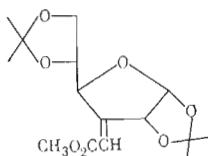


Присоединение 1,3-диоксолана в присутствии ацетона (соотношение 50:1) к исходному (5.31) приводит к продуктам (5.36)–(5.38) с выходами 36, 31 и 21% [133] соответственно. Облучение в тех же условиях анومера (5.39) дает продукты (5.40) и (5.41) с выходами 44 и 35% соответственно [133]. Как и следовало ожидать, исходные соединения (5.31) и (5.39) образуют продукты с региоспецифично присоединенной к C3-атому боковой цепью, являющиеся стереохимически наиболее стабильными. Как видно из выходов основных продуктов, конфигурация атома C1 не влияет на направление реакции. Стереоселективность этих реакций уменьшается в ряду: (2e, 3e) ((5.40), 44% и (5.36), 38%) > (2a, 3e) ((5.41), 35% и (5.37), 31%) > (2e, 3a) ((5.38), 21%).

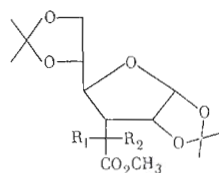
При облучении соединения (5.39) в системе ацетон–изопропанол (1:100) образуется при облучении большое количество побочных продуктов. Это же наблюдается при облучении фуранозных производных, например соединения (5.42) [131, 134]. Подобное облучение соединения (5.31) ведет к образованию 76% продукта (5.35), который получается в качестве побочного при облучении соединения (5.31) с формамидом в присутствии



(5.42)



(5.43)



(5.44) $R_1 = H, R_2 = CONH_2$

(5.45) $R_1 = CONH_2, R_2 = H$

Реакция непредельного сахара (5.43) с формамидом идет с образованием продуктов присоединения (5.44) и (5.45) с выходами по 45% против правила Марковникова [135].

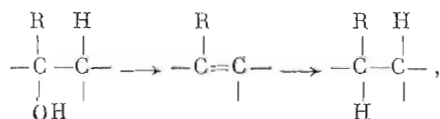
При рассмотрении всех экспериментальных результатов, известных в литературе, ненасыщенные сахара в порядке их активности в реакциях фотохимического присоединения можно расположить следующим образом [133]: (5.43), (5.15) > (5.39) \geq (5.31) \geq (5.23) > (5.19).

Реагенты также можно расположить в ряд [131]: 1,3-диоксолан > тетрагидрофуран > тетрагидропиран (дает лишь следы продуктов) > диэтиловый эфир (вообще не вступает в реакцию).

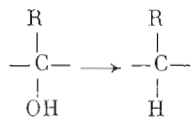
Таким образом, несмотря на отрывочный характер данных по фотохимическому присоединению различных реагентов к непредельным сахарам, можно сделать вывод, что здесь часто получаются смеси продуктов с близкими выходами, это затрудняет их разделение. В то же время в отдельных случаях образуются перспективные с точки зрения синтеза соединения с достаточно высокими выходами.

VI. СИНТЕЗ РАЗВЕТВЛЕННЫХ ДЕЗОКСИСАХАРОВ ДЕЗОКСИГЕНИРОВАНИЕМ

Переход от разветвленных сахаров типа А к разветвленным сахарам типа Б можно осуществить или путем дегидратации с последующим гидрированием образующихся непредельных соединений



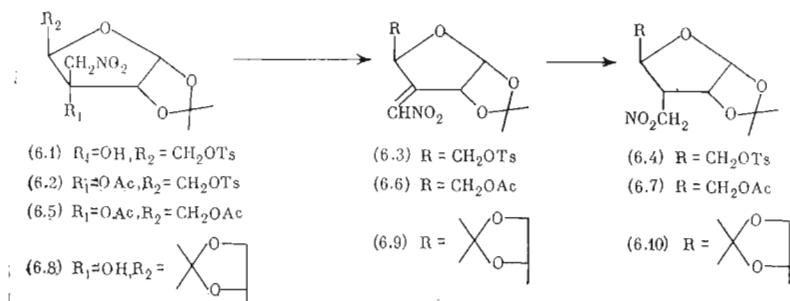
или путем прямого дезоксигенирования



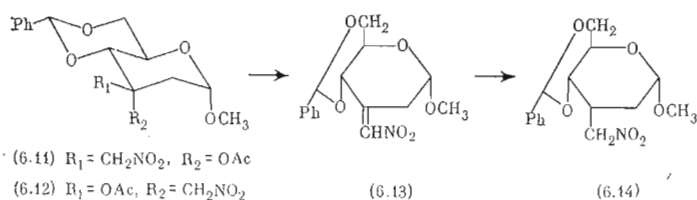
Так, разветвленные сахара типа А с нитрогруппой в боковой цепи могут легко превращаться в разветвленные сахара типа Б [108, 136] посредством дегидратации с последующим гидрированием образующихся непредельных соединений. Впервые такое превращение было осуществлено [137] на примере 1,2-О-изопропилиден-3-нитрометил-5-О-тозил- α -D-рибопиранозы (6.1), ацетат которой (6.2) неустойчив в щелочных условиях [138, 139]. Обработка последнего безводным карбонатом калия в бензоле [140] дает нитроолефин (6.3) в виде E- и Z-изомеров. Смесь без разделения восстанавливали боргидридом натрия с образованием единственного изомера (6.4) с выходом 58%. Аналогично получено и соединение (6.5) [142, 143].

Альбрехт и Моффэт [144] объединили в одну стадию ацетилирование гретичной гидроксильной группы и элиминирование уксусной кислоты. Обработка разветвленного фуранозида (6.8) уксусным ангидридом в диметилсульфоксиде ведет к его полному превращению в ненасыщенный шгросахар (6.9), восстановление которого боргидридом натрия происхо-

дит стереоспецифически (выход 88%) до разветвленного дезоксисахара (6.10), используемого в синтезе пурамиципа [144]. 1,2-О-Изопропилиден-овая группа контролирует реакцию восстановления нитроолефинов (6.3), (6.6) и (6.9) стерически [144, 145].

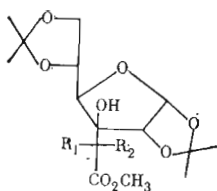
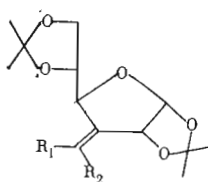
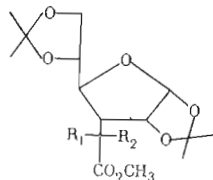


Необходимо отметить, что отщепление уксусной кислоты в значительной степени зависит от строения исходного сахара. Так, ацетат (6.11) легко отщепляет уксусную кислоту, в то время как его эфир (6.12) сравнительно инертен в тех же условиях. Такое различие в реакционной способности этих соединений можно объяснить стерическими факторами. Поскольку считают [146], что дегидроацетилирование начинается с отщепления протона от α -углеродного атома по отношению к NO_2 -группе с последующей β -элиминацией AcO -группы, можно предположить, что подход бикарбоната к экваториальной CH_2NO_2 -группе соединения (6.11) не затруднен аксиальной CH_3O -группой, и образование нитрометинового аннона будет проходить легко, в то время как доступ основания к аксиальной CH_2NO_2 -группе соединения (6.12) ограничен аксиальной CH_3O -группой [147]. В результате нитроолефин (6.13) получается из соединения (6.11) под действием гидрокарбоната натрия с выходом 80%, а из соединения (6.12) даже под действием карбоната натрия — лишь с выходом 40%. Метил-4,6-О-бензильден-2-О-ацетил-3-дезоксид-3-нитро- α -D-глюкозид также проявляет гораздо меньшую химическую активность, чем соответствующий β -метилгликозид [148]. Восстановление нитроолефина (6.13) боргидридом натрия идет стереоселективно с образованием единственного продукта (6.14) [147].



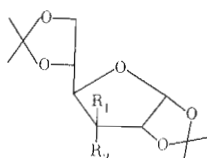
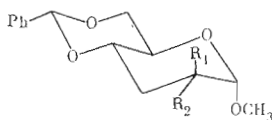
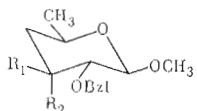
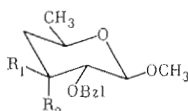
Переход от разветвленных сахаров типа А к непредельным сахарам осуществляют также отщеплением воды посредством дегидратирующих агентов. Например, обработка 3-С-[(S)-(6.15)- и 3-С-[(R)-(6.16)-ацетокси (метоксикарбонил)метил]-1,2;5,6-ди-О-изопропилиден- α -D-глюкофураноз тионилхлоридом в пиридине ведет с выходом 60–70% к образованию непредельных разветвленных сахаров (6.17) и (6.18) [33, 149], каталитическое гидрирование которых благодаря стерическому влиянию 1,2-О-изопропилиден-овой группы идет стереоселективно с образованием разветвленных сахаров (6.19) и (6.20) с выходами 65 и 97% соответственно. Последние были использованы для синтеза аналогов углеводных участков полиоксисиновых комплексов противогрибковых агентов [150].

Примером прямого дезоксигенирования третичных спиртов, приводящего к разветвленным сахарам с функциональной боковой цепью, является кипячение бензоата (6.21) с трибутилалюмогидридом в толуоле в присутствии азобис(изобутиронитрила) в качестве источника радикалов [151], где с выходом 80% образуется соединение (6.22). В реакции гексапиранозида

(6.15) $R_1 = H, R_2 = OAc$ (6.16) $R_1 = OAc, R_2 = H$ (6.17) $R_1 = OAc, R_2 = CO_2CH_3$ (6.18) $R_1 = CO_2CH_3, R_2 = OAc$ (6.19) $R_1 = OAc, R_2 = H$ (6.20) $R_1 = H, R_2 = OAc$

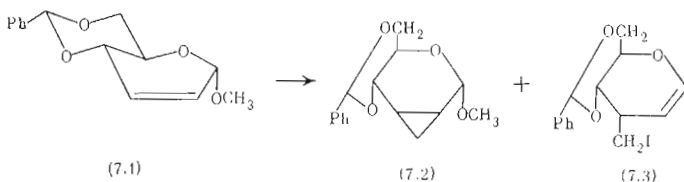
(6.23), имеющего закрепленную конформацию с Bu_3^nSnH также с высоким (80%) выходом получается разветвленный дезоксипродукт (6.24).

При исследовании восстановления изомерных разветвленных сахаров (6.25) и (6.26) было установлено, что независимо от структуры исходного вещества получается смесь продуктов (6.27) и (6.28) в соотношении 4 : 1 [151]. По-видимому, после отщепления бензоата в обоих случаях достигается общее переходное состояние, в котором вещество, подвергаясь восстановлению Bu_3^nSnH по двум возможным направлениям, образует преимущественно термодинамически более выгодный продукт (6.27) с экваториальной боковой цепью. Эта реакция возможна только для α -ацилоксикетопов, и наличие в боковой цепи рядом с точкой разветвления карбонильной группы играет существенную роль.

(6.21) $R_1 = COCH_3, R_2 = OBz$ (6.22) $R_1 = H, R_2 = COCH_3$ (6.23) $R_1 = COCH_3, R_2 = OBz$ (6.24) $R_1 = H, R_2 = COCH_3$ (6.25) $R_1 = COCH_3, R_2 = OBz$ (6.26) $R_1 = OBz, R_2 = COCH_3$ (6.27) $R_1 = COCH_3, R_2 = H$ (6.28) $R_1 = H, R_2 = COCH_3$

VII. ПОЛУЧЕНИЕ РАЗВЕТВЛЕННЫХ САХАРОВ РЕАКЦИЕЙ СИММОНСА — СМИТА

При взаимодействии алкенов с иодистым метиленом в присутствии циклопропановой пары образуются циклопропаны (реакция Симмонса — Смита) [152]. При проведении этой реакции с непредельным сахаром (7.1) наряду с циклопропановым производным (7.2) (85%) с выходом 10% выделено соединение (7.3) [153, 154], от которого можно перейти к разветвленному сахару.

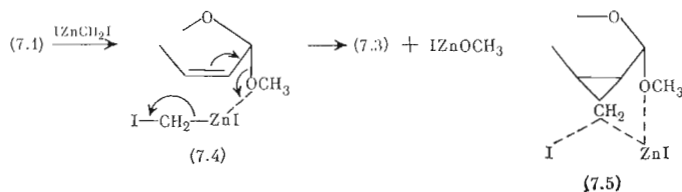


(7.1)

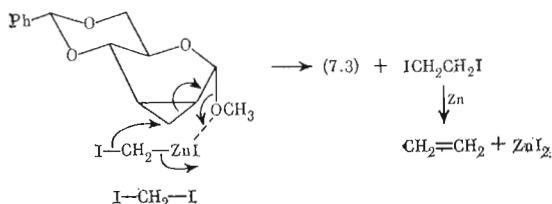
(7.2)

(7.3)

Образование продукта (7.3) можно объяснить присоединением подметильного аниона к углеродному атому С3 с одновременным отщеплением метоксильной группы из аллильного положения. Возникающее при этом переходное состояние (7.4) обеспечивает образование *цис*-взаимосвязи между входящим и уходящим нуклеофилами, что соответствует наблюдаемой стереохимии для таких аллильных перегруппировок [155]. Кроме того, оно близко по геометрии переходному состоянию (7.5), через которое, вероятно, идет главная реакция, ведущая к циклопропилгликозиду (7.2) [152, 156], и которое может подвергаться дальнейшим преобразованиям по двум направлениям. Первое ведет к соединению (7.2), второе — к соединению (7.3).



Если циклопропановое производное (7.2) вновь ввести в реакцию Симмонса — Смита, то с выходом 85% получится продукт (7.3). Из нескольких возможных механизмов этой реакции предпочтение [157] было отдано следующему:

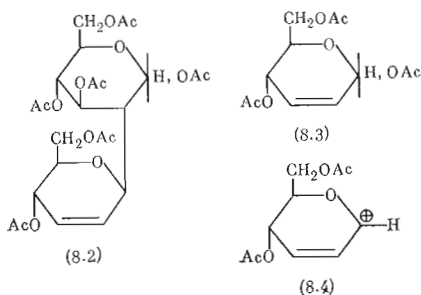


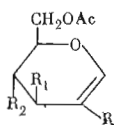
Для осуществления этого механизма необходимо *цис*-расположение аномерной CH_3O -группы и циклопропанового кольца. При проведении реакции Симмонса — Смита с β -аномером производного (7.2) главным является продукт аномеризации, т. е. соединения (7.2) (выход 50%). Соединение (7.3) получено с выходом 36%. Следовательно, в данном случае соединение (7.3) получается из продукта аномеризации [157].

Таким образом, в условиях реакции Симмонса — Смита из непредельных сахаров или из циклопропановых производных можно получить разветвленные сахара с достаточно высоким выходом.

VIII. ПОЛУЧЕНИЕ РАЗВЕТВЛЕННЫХ САХАРОВ ИЗ ГЛИКАЛЕЙ

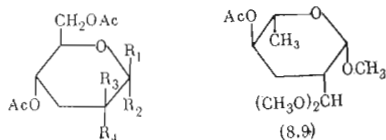
При обработке соединения (8.1) эфиром трехфтористого бора в бензоле с выходом 10% выделено соединение (8.2) [158]. По-видимому, начальной стадией реакции является изомеризация исходного сахара в соединении (8.3) [159] и образование из него относительно стабильного карбокатиона (8.4), который затем атакует молекулу (8.1), образуя ненасыщенный димер (8.2) [158].





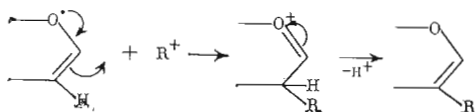
- (8.1) R = H, R₁ = R₂ = OAc
 (8.5) R = R₁ = H, R₂ = OAc
 (8.10) R = H, R₁ = R₂ = OCH₃
 (8.11) R = CN, R₁ = R₂ = OCH₃
 (8.12) R = H, R₂ = OAc, R₁ = OBzl
 (8.13) R = CN, R₁ = OBzl, R₂ = OAc

Эта реакция напоминает присоединение ацилирующих агентов по двойной связи циклогексена, имеющего электроотрицательный заместитель в аллильном положении, катализируемое кислотами Льюиса [160, 161]. Аналогично катализирует димеризацию иод [162], а также изоцианатосульфонилхлорид [163, 164] или следовые примеси O₃, присутствующие в нем [165]. При этом выход соединения (8.2) достигает 50%.

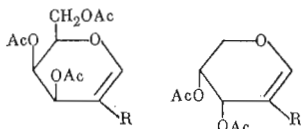


- (8.6) R₁ = R₃ = H, R₂ = OCH₃, R₄ = CH(OCH₃)₂
 (8.7) R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = H, R₄ = CH(OCH₃)₂
 (8.8) R₁ = R₄ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = CH(OCH₃)₂

Подобным же образом действует на гликоли *орто*-муравьиный эфир в присутствии кислот Льюиса. Реакция соединения (8.5) в присутствии BF₃·OEt₂ с *орто*-формиатом протекает [166] с образованием изомерных продуктов (8.6)–(8.8) с выходом 14, 12 и 20% соответственно. Подобная обработка 4-О-ацетил-1,2,3,6-тетрадезоксид-*L*-эритро-гекс-1-енита приводит к образованию разветвленного сахара (8.9) с защищенной формильной группой в боковой цепи с выходом 32% [166]. Для успешного проведения первой стадии — изомеризации — группа при С3 должна быть лабильной; кроме того, должна существовать возможность анхимерного содействия со стороны группы при С4. Оба эти требования выполняются в глюколе (8.1), где при С3 и С4 имеются *транс*-ацетоксигруппы. Замена ацетоксигруппы при С3 на устойчивую ингибирует изомеризацию, так что полученный глюкоаль может реагировать только как енольный эфир [167], давая, например, с изоцианатосульфонилхлоридом *N*-хлорсульфонилкарбоксамид, элиминация хлорсерной кислоты из которого под действием диметилформамида [168] или триэтиламина [169] приводит к ненасыщенным нитрилам. Поскольку виниловые эфиры могут реагировать с карбокатионами по схеме



то 3-О-метил-*D*-глюкоаль (8.10) с изоцианатосульфонилхлоридом дает разветвленный сахар (8.11) с выходом 5%, соединение (8.12) образует продукт замещения (8.13) с выходом 36% [170], а галакталь (8.14) и арабиаль (8.16) — цианосахара (8.15) и (8.17) с выходами 60 и 46% соответственно.



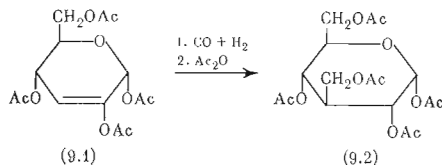
- (8.14) R = H
 (8.15) R = CN
 (8.16) R = H
 (8.17) R = CN

Разветвленные сахара, имеющие в боковой цепи нитрильную или альдегидную группу, являются полезными полупродуктами в синтезе нуклео-

зидов, поскольку эти группы могут быть легко переведены в другие необходимые функциональные группы [170].

IX. ПОЛУЧЕНИЕ РАЗВЕТВЛЕННЫХ САХАРОВ ПУТЕМ ОКСОРЕАКЦИИ

Введение боковой цепи в молекулу моносахарида можно осуществить с помощью реакции непредельного сахара с окисью углерода и водородом в присутствии карбониллов кобальта в качестве катализатора. Эта реакция протекает в две стадии. Первая представляет собой присоединение формильной группы и атома водорода к двойной связи с образованием альдегида, который во второй стадии восстанавливается в спирт. Установлено [171], что в ходе реакции происходит *цис*-присоединение водорода и окиси углерода к непредельному сахару (9.1). Выход разветвленного сахара (9.2) зависит от условий реакции. Наибольший выход достигается при использовании большего молярного соотношения окиси углерода и водорода, чем в обычной оксореакции [172]. Однако максимальный выход соединений (9.2) едва достигает 30%, поэтому препаративного значения эта реакция пока не имеет.



X. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ опубликованных данных показывает, что основными способами получения разветвленных сахаров являются реакция Виттига и раскрытие α -окисей углеводов нуклеофильными реагентами. Однако разветвленные сахара типа Б, несмотря на успехи, достигнутые в этой области, все еще продолжают оставаться труднодоступными соединениями. Поэтому, несомненно, наряду с задачей умелого комбинирования классических методов синтеза остается актуальной разработка новых синтетических путей введения боковых цепей в молекулу моносахарида, особенно когда в исходном сахаре уже имеется разветвление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grisebach H., Schmid R. *Angew. Chem.*, 1972, v. 84, p. 192–206.
2. Brimacombe J. S. *Angew. Chem.*, 1969, v. 81, p. 415–423.
3. Paulsen H. *Stärke*, 1973, v. 25, p. 389–396.
4. Paulsen H. *Pure and Appl. Chem.*, 1977, v. 49, p. 1169–1186.
5. Overend W. G. *Chem. and Ind.*, 1963, p. 342–351.
6. Butterwort R. F., Hanessian S. *Synthesis*, 1971, p. 70–80.
7. Brown D. M., Jones G. H. *J. Chem. Soc. C*, 1967, p. 249–252.
8. Horton D., Just E. K. *Carbohydr. Res.*, 1969, v. 9, p. 129–137.
9. Schaffer R., Isbell H. S. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, v. 81, p. 2178–2183.
10. Schaffer R. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, v. 81, p. 2838–2842.
11. Tronchet J. M., Bourgeois J. M. *Helv. chim. acta*, 1970, v. 53, p. 1463–1478.
12. Williams W. H., Szarek W. A., Jones J. K. N. *Can. J. Chem.*, 1969, v. 47, p. 4467–4471.
13. Жданов Ю. А., Алексеев Ю. Е., Дорофеевко Г. Н. *Ж. общ. химии*, 1966, т. 37, с. 1742–1746.
14. Zhdanov Yu. A., Uslova L. A., Dorofeevko G. N. *Carbohydr. Res.*, 1966, v. 3, p. 69–75.
15. Lance D. G., Szarek W. A. *Carbohydr. Res.*, 1969, v. 10, p. 306–310.
16. Szarek W. A., Jewell J. S., Szczerek J., Jones J. K. N. *Can. J. Chem.*, 1969, v. 47, p. 4473–4476.
17. Rosenthal A., Sprinzl M. *Can. J. Chem.*, 1969, v. 47, p. 3941–3946.
18. Rosenthal A., Sprinzl M. *Carbohydr. Res.*, 1971, v. 16, p. 337–342.
19. Rosenthal A., Sprinzl M. *Can. J. Chem.*, 1970, v. 48, p. 3253–3257.
20. Miljković M., Glisin D. *J. Org. Chem.*, 1975, v. 40, p. 3357–3359.
21. Berlin Yu. A., Esipov S. E., Kolosov M. N., Shemyakin M. M., Brazhnikova M. G. *Tetrahedron Lett.*, 1966, p. 1643–1647.
22. Berlin Yu. A., Esipov S. E., Kolosov M. N., Shemyakin M. M., Brazhnikova M. G. *Tetrahedron Lett.*, 1964, p. 1323–1328.
23. Berlin Yu. A., Esipov S. E., Kolosov M. N., Shemyakin M. M., Brazhnikova M. G. *Tetrahedron Lett.*, 1964, p. 3513–3516.

24. Berlin Yu. A., Esipov S. E., Kolosov M. N., Shemyakin M. M., Brazhnikova M. G. *Tetrahedron Lett.*, 1966, p. 1431-1436.
25. Берлин Ю. А., Есинов С. А., Колосов М. Н., Криворучко В. А. *Химия природн. соед.*, 1967, т. 3, с. 405-411.
26. Miyamoto M., Kawamatsu Y., Shinohara M., Nakanishi K., Nakadaira Y., Bhacca N. S. *Tetrahedron Lett.*, 1964, p. 2371-2377.
27. Tronchet J. M. J., Chalet J. M. *Carbohydr. Res.*, 1972, v. 24, p. 263-281.
28. Tronchet J. M. J., Chalet J. M. *Carbohydr. Res.*, 1972, v. 24, p. 283-295.
29. Rosenthal A., Sprinzl M. *Can. J. Chem.*, 1969, v. 47, p. 4477-4481.
30. Tronchet J. M. J., Doelker E., Baehler B. *Helv. chim. acta*, 1969, v. 52, p. 308-311.
31. Jewell J. E., Szarek W. A. *Tetrahedron Lett.*, 1969, p. 43-46.
32. Жданов Ю. А., Узлова Л. А., Лескина Л. Р., Гавриленко О. А. *Ж. общ. химии*, 1970, т. 40, с. 666-669.
33. Rosenthal A., Nguyen L. J. *Org. Chem.*, 1969, v. 34, p. 1029-1034.
34. Anderson R. C., Fraser-Reid B. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1975, v. 97, p. 3870-3871.
35. Ohri H., Emoto S. *Tetrahedron Lett.*, 1975, p. 3657-3660.
36. Rosenthal A., Nguyen L. *Tetrahedron Lett.*, 1967, p. 2393-2396.
37. Rosenthal A., Richards C. M., Shudo K. *Carbohydr. Res.*, 1973, v. 27, p. 353-362.
38. Rosenthal A., Shudo K. J. *Org. Chem.*, 1972, v. 37, p. 4391-4395.
39. Rosenthal A., Richards C. M. *Carbohydr. Res.*, 1973, v. 29, p. 413-420.
40. Rosenthal A., Dooley K. *Carbohydr. Res.*, 1976, v. 52, p. 79-86.
41. Rosenthal A., Baker D. A. *Tetrahedron Lett.*, 1969, p. 397-400.
42. Rosenthal A., Catsoulacos P. *Can. J. Chem.*, 1968, v. 46, p. 2868-2872.
43. Anderson R. C., Fraser-Reid B. *Tetrahedron Lett.*, 1977, p. 2865-2868.
44. Albrecht H. P., Jones G. H., Moffatt J. G. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1970, v. 92, p. 5511-5513.
45. Jones G. H., Albrecht H. P., Damodaran N. P., Noffatt J. G. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1970, v. 92, p. 5510-5511.
46. Rosenthal A., Baker D. A. *Carbohydr. Res.*, 1973, v. 26, p. 163-167.
47. Rosenthal A., Baker D. A. *J. Org. Chem.*, 1973, v. 38, p. 193-197.
48. Tronchet J. M. J., Bourgeois J. M., Chalet J. M., Graf R., Gurny R., Tronchet M. J. *Helv. chim. acta*, 1971, v. 54, p. 687-691.
49. Rosenthal A., Brink A. J. *Carbohydr. Res.*, 1976, v. 46, p. 289-292.
50. Rosenthal A., Richards C. M. *Carbohydr. Res.*, 1974, v. 32, p. 53-65.
51. Rosenthal A., Richards C. M. *Carbohydr. Res.*, 1974, v. 32, p. 67-77.
52. Tronchet J. M. J., Tronchet J. *Carbohydr. Res.*, 1974, v. 33, p. 237-248.
53. Tronchet J. M. J., Graf R., Gurny R. *Helv. chim. acta*, 1972, v. 55, p. 613-616.
54. Tronchet J. M. J., Gentile B. *Carbohydr. Res.*, 1975, v. 44, p. 23-35.
55. Tronchet J. M. J., Chalet J. M. *Helv. chim. acta*, 1970, v. 53, p. 364-368.
56. Tronchet J. M. J., Bourgeois J. M., Baehler B. *Helv. chim. acta*, 1970, v. 53, p. 368-372.
57. Tronchet J. M. J., Bourgeois J. M., Graf R., Tronchet J. *Compt. rend.*, 1969, v. 269, p. 420-423.
58. Tronchet J. M. J., Nguyen-Xuan T., Rouiller M. *Carbohydr. Res.*, 1974, v. 36, p. 404-407.
59. Schöllkopf U. *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 1970, v. 9, p. 763.
60. Brink A. J., Coelzer J., Jordaan A., Lourens G. J. *Tetrahedron Lett.*, 1972, p. 5353-5356.
61. Brink A. J., Jordaan A. *Carbohydr. Res.*, 1974, v. 34, p. 1-13.
62. Brink A. J., Jordaan A. *Carbohydr. Res.*, 1975, v. 41, p. 355-362.
63. Bischofberger K., Brink A. J., DeVillers O. G., Hall R. H., Jordaan A. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1977, p. 1472-1476.
64. Rosenthal A., Dooley K. J. *Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides*, 1974, v. 1, p. 61-65.
65. Rosenthal A., Dooley K. *Carbohydr. Res.*, 1978, v. 60, p. 193-199.
66. Krassusky K. *Compt. rend.*, 1908, v. 146, p. 236-239.
67. Richards J. N., Wiggins L. F. J. *Chem. Soc.*, 1953, p. 2442-2446.
68. Fürst A., Plattner P. A. In: *Abstr. Papers Int. Congr. Pure and Appl. Chem.*, 12th. N. Y.: Interscience publishers, 1951, p. 409.
69. Cookson R. C. *Chem. and Ind.*, 1954, p. 1512.
70. Herr R. W., Wieland D. M., Jonson R. C. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1970, v. 92, p. 3813-3814.
71. Hicks D. R., Fraser-Reid B. *Can. J. Chem.*, 1975, v. 53, p. 2017-2023.
72. Hicks D. R., Ambrose H., Fraser-Reid B. *Tetrahedron Lett.*, 1973, p. 2507-2508.
73. Foster A. B., Overend W. G., Stacey M., Vaughan G. J. *Chem. Soc.*, 1953, p. 3308-3313.
74. Richards G. N. J. *Chem. Soc.*, 1955, p. 2013-2016.
75. Lee J. B., Scanton B. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1969, p. 955-956.
76. Inch T. D., Lewis G. J. *Carbohydr. Res.*, 1970, v. 15, p. 1-10.
77. Richards G. N. J. *Chem. Soc.*, 1954, p. 4511-4515.
78. Sharma M., Brown R. K. *Can. J. Chem.*, 1966, v. 44, p. 2825-2835.
79. Sharma M., Brown R. K. *Can. J. Chem.*, 1968, v. 46, p. 757-766.
80. Feast A. A. J., Overend W. G., Williams N. R. J. *Chem. Soc.*, 1965, p. 7378-7388.
81. Кочерков Н. К., Кудряшов Л. И., Клягина А. П. *Ж. общ. химии*, 1962, т. 32, с. 410-413.
82. Hanessian S., Dextraze P. *Can. J. Chem.*, 1972, v. 50, p. 226-232.

83. Кудряшов Л. И., Членов М. А., Кочетков Н. К. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1965, с. 75-79.
84. Sepulchre A. M., Lukacs G., Vass G., Gero S. D. Angew. Chem., 1972, v. 84, p. 111-112.
85. Sepulchre A. M., Lukacs G., Vass G., Gero S. D. Bull. Soc. chim. France, 1972, p. 4000-4007.
86. Davidson B. E., Guthrie R. D. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1972, p. 658-662.
87. Williams N. R. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1967, p. 1012-1013.
88. Ogawa T., Tamasaka T., Matsui M. Carbohydr. Res., 1978, v. 60, p. C4-C6.
89. Kelly A. G., Roberts J. S. J. Chem. Soc. chem. Commun., 1980, p. 228-229.
90. Seidel C. F., Stoll M. Helv. chim. acta, 1959, v. 42, p. 1830-1844.
91. Naves Y. R., Lamparsky D., Ochsner P. Bull. Soc. chim. France, 1961, p. 645-647.
92. Davidson B. E., Guthrie R. D., McPhail A. T. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1968, p. 1273-1274.
93. Newth F. H., Richards G. N., Wiggins J. F. J. Chem. Soc., 1950, p. 2356-2364.
94. Williams N. R. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1970, v. 25, p. 109-179.
95. Шмырина А. Я., Свиридов А. Ф., Чижов О. С., Шапков А. С., Кочетков Н. К. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, с. 161-463.
96. Jenkins S. R., Waiton E. Carbohydr. Res., 1973, v. 26, p. 71-81.
97. Hanessian S., Deatrage P., Masse R. Carbohydr. Res., 1973, v. 26, p. 264-267.
98. Yamashita A., Rosowsky A. J. Org. Chem., 1976, v. 41, p. 3422-3425.
99. Austin P. W., Buchanan J. G., Oakes E. M. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1965, p. 374-375.
100. Baer H. H., Ong K. S. Can. J. Chem., 1968, v. 46, p. 2511-2517.
101. Bergman E. D., Ginsburg D., Pappo R. Org. Reactions, 1959, v. 10, p. 179-555.
102. Fauer H., Miller R. J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 1348-1357.
103. Fischer H. O. L., Baer H. H. Ann., 1958, v. 619, p. 53-63.
104. Baer H. H., Rank W. Can. J. Chem., 1965, v. 43, p. 3330-3339.
105. Baer H. H., Kienzle W. Ann., 1966, v. 695, p. 192-208.
106. Sakakibara T., Sudoh R. J. Org. Chem., 1975, v. 40, p. 2823-2825.
107. Abramovitch R. A., Struble D. L. Tetrahedron, 1968, v. 24, p. 357-380.
108. Baer H. H. Adv. Carbohydr. Chem., 1969, v. 24, p. 67-138.
109. Sakakibara T., Sudoh R. Carbohydr. Res., 1976, v. 50, p. 197-202.
110. Paulsen H., Grewe W. Chem. Ber., 1974, v. 107, p. 3013-3019.
111. Sakakibara T., Sudoh R. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1974, p. 69-70.
112. Sakakibara T., Sudoh R. Carbohydr. Res., 1976, v. 50, p. 191-192.
113. Paulsen H., Koebernick W. Carbohydr. Res., 1977, v. 56, p. 53-66.
114. Kharash M. S., Tawney D. O. J. Amer. Chem. Soc., 1941, v. 63, p. 2308-2315.
115. Paulsen H., Koebernick W., Koebernick H. Tetrahedron Lett., 1976, p. 2293-2300.
116. Mukaiyama T., Narasaka K., Furusato M. J. Amer. Chem. Soc., 1974, v. 94, p. 8641-8642.
117. Herrman J. L., Richman J. E., Schlessinger R. H. Tetrahedron Lett., 1973, p. 3275-3278.
118. Paulsen H., Koebernick W. Chem. Ber., 1977, v. 110, p. 2127-2145.
119. Yunker M. W., Plauman D. E., Fraser-Reid B. Can. J. Chem., 1977, v. 55, p. 4002-4009.
120. Toromanoff E. Bull. Soc. chim. France, 1962, p. 708-712.
121. Schenck D. O., Koltzenburg G., Grossmann H. Angew. Chem., 1957, v. 69, p. 177-178.
122. Fraser-Reid B., Holder N. L., Yunker M. B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1972, p. 1286-1287.
123. Walker D. L., Fraser-Reid B., Sauders J. K. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1974, p. 319-320.
124. Fraser-Reid B., Holder N. L., Walker D. L. Can. J. Chem., 1977, v. 55, p. 3978-3985.
125. Fraser-Reid B., Hicks D. R., Walker D. L., Iley D. E., Yunker M. B., Tam Y.-K. S., Anderson C. Ch., Saunders J. Tetrahedron Lett., 1975, p. 295-300.
126. Fraser-Reid B., Anderson R. C., Hicks D. R., Walker D. L. Can. J. Chem., 1977, v. 55, p. 3986-3995.
127. Rosenthal A., Shudo K. J. Org. Chem., 1972, v. 37, p. 1608-1612.
128. Fox J. J., Watanabe K. A., Bloch A. Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 1966, v. 5, p. 251-313.
129. Rosenthal A., Zanlungo A. Can. J. Chem., 1972, v. 50, p. 1192-1198.
130. Matsuura K., Araki Y., Ishido Y., Satoh S. Chem. Lett., 1972, p. 849-852.
131. Matsuura K., Nishiyama R., Yamada K., Araki Y., Ishido Y. Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, v. 46, p. 2538-2542.
132. Rosenthal A., Ratcliffe M. Carbohydr. Res., 1975, v. 39, p. 79-86.
133. Araki Y., Nishiyama R., Senna K., Matsuura K. Carbohydr. Res., 1978, v. 65, p. 119-126.
134. Araki Y., Senna K., Matsuura K., Ishido Y. Carbohydr. Res., 1978, v. 65, p. 159-165.
135. Rosenthal A., Ratcliffe M. Can. J. Chem., 1976, v. 54, p. 91-96.
136. Lichtenthaler F. W. Angew. Chem. Internat. Edit., 1964, v. 3, p. 211-223.
137. Lourens J. G. Tetrahedron Lett., 1969, p. 3733-3736.
138. Hass H. B., Susie A. G., Heider R. L. J. Org. Chem., 1950, v. 15, p. 8-14.
139. Schmidt E., Rutz G. Ber., 1928, v. 61, p. 2142-2148.
140. Baer H. H., Neilson T., Rank W. Can. J. Chem., 1967, v. 45, p. 991-996.
141. Meyers A. J., Sircas J. C. J. Org. Chem., 1967, v. 32, p. 4134-4136.

142. Lourens J. G. Carbohydr. Res., 1971, v. 17, p. 35-43.
143. Abdel-Raman M. M. A. Bull. Chem. Soc. Japan, 1977, v. 50, p. 1619-1620.
144. Albrecht H. P., Moffatt J. G. Tetrahedron Lett., 1970, p. 1063-1066.
145. Nutt R. F., Dickinson M. J., Holly F. W., Walton E. J. Org. Chem., 1968, v. 33, p. 1789-1795.
146. Baer H. H., Urbas L. In: The chemistry of the nitro and nitroso groups. Part 2 / Ed. Feuer H. N. Y.: Interscience publishers, 1970, p. 75-200.
147. Rosenthal A., Schönhammer G. Can. J. Chem., 1972, v. 50, p. 1780-1783.
148. Baer H. H., Kienzle F. Can. J. Chem., 1967, v. 45, p. 183-990.
149. Rosenthal A., Richards C. M. Carbohydr. Res., 1973, v. 31, p. 331-338.
150. Isono K., Asahi K., Suzuki S. J. Amer. Chem. Soc., 1969, v. 91, p. 7490-7505.
151. Redlich H., Neumann H. J., Paulsen H. Chem. Ber., 1977, v. 110, p. 2911-2921.
152. Simmons H. E., Smith R. D. J. Amer. Chem. Soc., 1958, v. 80, p. 5323-5324.
153. Albano E. L., Horton D., Lauterbach J. H. Carbohydr. Res., 1969, v. 9, p. 149-161.
154. Fraser-Reid B., Radatus B. Can. J. Chem., 1969, v. 47, p. 4095-4097.
155. Stork G., Wile W. W. J. Amer. Chem. Soc., 1956, v. 78, p. 4609-4619.
156. Fraser-Reid B., Radatus B. Can. J. Chem., 1972, v. 50, p. 2909-2918.
157. Fraser-Reid B., Radatus B. Can. J. Chem., 1972, v. 50, p. 2919-2927.
158. Ferrier R. J., Prasad N. J. Chem. Soc. (C), 1969, p. 581-586.
159. Ferrier R. J., Prasad N. J. Chem. Soc. (C), 1969, p. 570-575.
160. House H. O. In: Modern synthetic reaction. N. Y.: Benjamin, 1965, p. 282.
161. Olah G. H. In: Friedel-Crafts and related reactions. N. Y.: Interscience publishers, 1963, v. 1, p. 129-134.
162. Szezerék I., Jewell J. S., Rechie R. S. G., Szarek W. A., Jones J. K. N. Carbohydr. Res., 1972, v. 22, p. 163-172.
163. Jordaan A., Lourens G. J. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1971, p. 581.
164. Hall R. H., Jordaan A., Lourens G. J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1973, p. 38-44.
165. Graf R. Ann., 1963, v. 661, p. 111-157.
166. Heyns K., Hohlweg R., Park J. I., Thiem J. Tetrahedron Lett., 1976, p. 1481-1484.
167. Effenberger F., Gliter R. Chem. Ber., 1964, v. 97, p. 1576-1583.
168. Lehaus G. Chem. Ber., 1967, v. 100, p. 2719-2729.
169. Vorbrüggen H. Tetrahedron Lett., 1968, p. 1631-1634.
170. Hall R. H., Jordaan A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1973, p. 1959-1962.
171. Rosenthal A., Abson D. Can. J. Chem., 1964, v. 42, p. 1811-1816.
172. Rosenthal A. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1968, v. 23, p. 59-114.

Поступила в редакцию
28.X.1981

SYNTHETIC METHODS FOR BRANCHED-CARBON-CHAIN MONOSACCHARIDES

SVIRIDOV A. F., SHMYRINA A. Ya., CHIZHOV O. S., KOCHETKOV N. K.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow*

Within the scope of the review are the methods of synthesis of monosaccharides having a branched carbon skeleton. The methods under consideration are assessed from the view-point of regio and stereoselectivity.