

УДК 547.917 + 542.97

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ В ПОЛУЧЕНИИ БЕНЗИЛ-2-АЦЕТАМИДО-3,4,6-ТРИ-О-АЦЕТИЛ-2-ДЕЗОКСИ- β -D- ГЛЮКОПИРАНОЗИДА

Цикалова В. Н., Гайчук В. В.

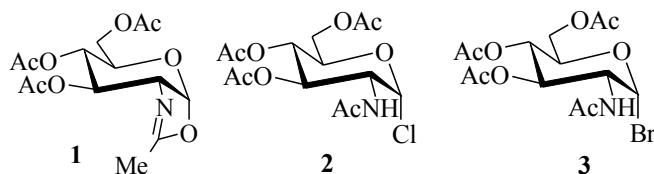
Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: vika.tim@list.ru

Проведено экспериментальное сравнение синтеза перацетата β -бензил-*N*-ацетил-D-глюкозамина из перацетата α -D-глюкозаминилхлорида следующими методами синтеза: оксазолиновым; в присутствии кислот Льюиса (HgI_2 и ZnCl_2) при комнатной температуре и в присутствии промотора ZnCl_2 и «сопромоторов» TiCl_4 , Bu_4NBr , Bu_4NI , взятых по отдельности или совместно в условиях кипения растворителя – дихлорметана.

Ключевые слова: β -гликозиды *N*-ацетилглюкозамина, оксазолиновый синтез, кислоты Льюиса, промотор, сопромотор.

ВВЕДЕНИЕ

Классическими подходами в синтезе 1,2-*транс*-алкил- или алкиларилгликозидной связи являются оксазолиновый метод, различные модификации получения в присутствии кислот Льюиса и прямой синтез без катализаторов, который применим только для ограниченного ряда спиртов [1]. Оксазолиновый метод получения *N*-ацетилглюкозаминидов широко используется в химии углеводов, поскольку он обеспечивает образование строго *транс*-гликозидной связи. Сам оксазолин синтезируют действием на перацетат *N*-ацетил-D-глюкозамина избыточных количеств метансульфохлаорида и 2,4,6-триметилпиридина (*симм*-коллидина) или 2,6-диметилпиридина (2,6-лутидина) или, как в методе Лемье, действием на перацетаты *N*-ацетилгликозилбромидов или хлоридов четвертичных аммонийных солей с безводным бикарбонатом натрия [2, 3]. Полученный оксазолин **1** используют в качестве гликозил-донора при взаимодействии со спиртами в присутствии безводных органических кислот в условиях кипения сухого растворителя, например дихлорэтана [4, 5].



Другим классическим вариантом получения β -гликозидов является метод Кенигса-Кнорра и его модификации, которые предполагают использование перацелированных гликозилгалогеноз **2**, **3** и кислот Льюиса в качестве акцепторов галогеноводородных кислот, выделяющихся при взаимодействии гликозил-доноров со спиртами. Среди них часто используют свежеприготовленный высушенный оксид серебра или соли серебра, безводный хлорид цинка, различные соли ртути(II), олова(IV), железа(III) [6–9].

В последнее время приобрела широкую популярность каталитическая система промоторов и сопромоторов для совместного применения в синтезах. В качестве промоторов используют различные кислоты Льюиса, а сопромоторов – галогенсодержащие соли различной природы, например трифенилхлорметан (третилхлорид, TrCl), KCl совместно с 18-краунэфиром-6, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ и различные аммонийные соли в сухом дихлорметане при комнатной температуре и в условиях кипения растворителя [10, 11].

Целью данной работы явилось экспериментальное сравнение трех подходов, а именно оксазолинового синтеза, использования кислот Льюиса HgI_2 и ZnCl_2 и каталитической системы промотор–сопромотор в условиях кипения растворителя на модельной реакции получения перацетата β -бензил-*N*-ацетил-*D*-глюкозамина из гликозил-донора перацетата α -*D*-глюкозаминилхлорида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы реактивы: бензиловый спирт, *n*-толуолсульфокислота, иодид ртути(II), хлорид цинка, бромид и иодид тетрабутиламмония, третилхлорид, 2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- α -*D*-глюкопиранозилхлорид [12].

Анализ состава реакционных смесей, чистоты синтезированных соединений, а также контроль хода реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Kieselgel 60-F254 (Merck) в системе растворителей бензол–пропан-2-ол, 10:1 (А). Вещества обнаруживали визуальным способом по люминесценции в УФ (254 нм), и 5 % раствором серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием хроматограмм до 200–300°C.

Спектр ^1H ЯМР получен на приборе Varian VXR-400 (400 МГц) (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь), внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги приведены в δ -шкале. ESI⁺-MS снят на TSQ Quantum Access MAX (Thermo Scientific, Anton Paar).

Метод 1. Получение бензил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозиды **4 оксазолиновым методом.**

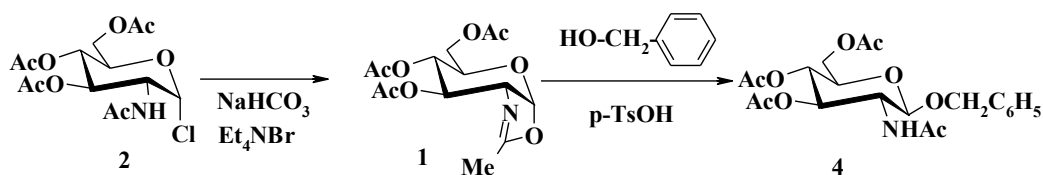


Рис. 1. Схема оксазолинового синтеза перацетата **4**.

2-Метил-(3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси- α -D-глюкопирано)-[2,1-d]-2-оксазолин. Реакционную смесь, состоящую из 500 мг (1,37 ммоль) перацетата α -D-глюкозаминилхлорида **2**, избыточного количества гидрокарбоната натрия 250 мг (2,98 ммоль) и тетраэтиламмоний бромидом 360 мг (1,12 ммоль) в 15 мл ацетонитрила, перемешивали на магнитной мешалке в течение 2-х часов. По окончании синтеза реакционную смесь упаривали; полученный сырец растворяли в 15 мл хлороформа, отмывали 2×5 мл воды. Органический слой высушивали и упаривали.

Бензил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозид (4**).** Эквивалентные количества оксазолина **1** (1,36 ммоль) и бензилового спирта кипятили в 15 мл дихлорэтана в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты. Синтез протекал в течение 3-х часов. После исчезновения гликозил-донора по данным ТСХ, синтез обрабатывали отмыванием органического слоя в делительной воронке 2×5 мл воды. Далее органический слой осушали безводным сульфатом натрия и упаривали. Конечное вещество кристаллизовали из изопропилового спирта. Выход: 75 % относительно массы исходного α -хлорида **2**. Т. пл. 200–201 °С (с разложением); $[\alpha]_{546}^{+25}$ (с 1,0; хлороформ).

^1H ЯМР (400 МГц, растворитель CDCl_3 , хим. сдвиги δ , м.д., КССВ J, Гц): 1,92 с; 2,03 с; 2,03 с; 2,18 с; (12H, NAc, 3 OAc), 3,68 дд (1H, H-5, $J_{5,6a}$ 4,8, $J_{5,6b}$ 2,4), 3,98 дд (1H, H-2, $J_{2,3}$ 10,4), 4,29 дд и 4,5 дд (2H, H-6a, H-6b, $J_{6b,6b}$ 12,9), 4,5 д (1H, H-1, $J_{1,2}$ 8,8), 4,60 д и 4,91 д (2H, O-CHa, O-CHb, $J_{O-CHa, O-CHb}$ 12,4), 5,11 дд (1H, H-4, $J_{4,5}$ 9,6), 5,21 дд (1H, H-3, $J_{3,4}$ 9,6), 5,36 д (1H, NHAc, $J_{2, NH}$ 8,8), 7,27–7,45 м (5H, CH аром.).

ESI⁺-MS m/z 438,47 $[\text{M}+\text{H}]^+$, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{H}$ 438,01; 460,47 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{Na}$ 460,45; 476,63 $[\text{M}+\text{K}]^+$, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{K}$ 476,56.

Метод 2. Получение бензил-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозид **4 в присутствии кислот Льюиса HgI_2 и ZnCl_2 при комнатной температуре.**

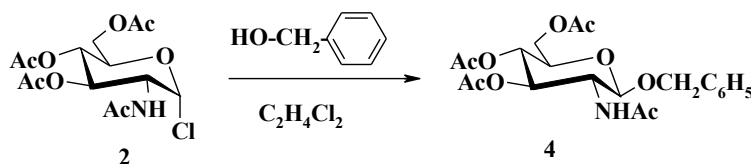


Рис. 2. Схема синтеза перацетата **4** в присутствии кислот Льюиса HgI_2 и ZnCl_2 при комнатной температуре.

Вариант А. К раствору 300 мг (0,82 ммоль) α -D-глюкопиранозилхлорида **2** в 15 мл сухого дихлорэтана, добавили 89 мг (0,82 ммоль) бензилового спирта и 432 мг (0,95 ммоль) HgI_2 . Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 70 часов до исчезновения гликозил-донора (контроль ТСХ). Соли ртути отфильтровали, осадок промыли 2 мл дихлорэтана. Затем органический слой

промыли насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x2 мл), а затем 2 мл воды. Органический слой осушили безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и упарили. Гликозид **4** закристаллизовали из изопропилового спирта. Выход: 11 %.

Вариант Б. Реакция протекала в присутствии 167 мг (1,23 ммоль) ZnCl_2 . Выход: 20 %.

Метод 3. Синтез в присутствии ZnCl_2 и сопромоторов в условиях кипения растворителя – дихлорметана.

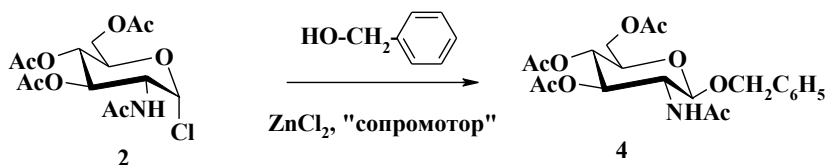


Рис. 3. Схема синтеза гликозида **4** в присутствии ZnCl_2 и сопромоторов в условиях кипения растворителя – дихлорметана.

Общий метод получения.

К раствору 300 мг (0,82 ммоль) α -D-глюкопиранозилхлорида **2** в 15 мл сухого дихлорметана, добавили 89 мг (0,82 ммоль) бензилового спирта, 168 мг (1,23 ммоль) хлорида цинка, 0,82 ммоль аммонийной соли (или тритилхлорида) или по 0,82 ммоль солей в смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 2-х часов в условиях кипения дихлорметана до исчезновения гликозил-донора (контроль ТСХ). После окончания реакции органический слой отмыли водой (2x5 мл). Осушили безводным сульфатом натрия, упарили и закристаллизовали из изопропилового спирта.

Вариант А.

Реакция протекала в присутствии 0,82 ммоль тритилхлорида. Выход: 47 %.

Вариант Б.

Реакция протекала в присутствии 0,82 ммоль тритилхлорида и 0,82 ммоль бромида тетрабутиламонния. Выход: 80 %.

Вариант В.

Реакция протекала в присутствии 0,82 ммоль бромида тетрабутиламонния. Выход: 44 %.

Вариант Г.

Реакция протекала в присутствии 0,82 ммоль иодида тетрабутиламонния. Выход: 1 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На модельной реакции гликозил-донора перацетата α -D-глюкозаминилхлорида **2** с бензиловым спиртом было опробовано три различных метода: оксазолиновый синтез; получение перацетата β -бензил-N-ацетил-D-глюкозамина в присутствии кислот Льюиса (HgI_2 и ZnCl_2) при комнатной температуре и реакцией

гликозилирования в присутствии промотора и сопромоторов в условиях кипения растворителя.

В качестве гликозил-донора в оксазолиновом синтезе использовали оксазолин **1**, полученный, в свою очередь, из перацетата α -D-глюкозаминилхлорида по методу Лемье. После обработки, выделенный оксазолин реагировал в эквимольном соотношении с бензиловым спиртом в условиях кипения дихлорэтана в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты. Выход целевого гликозида **4** составил 75 % по отношению к массе α -D-глюкозаминилхлорида **2**. Хотя метод представляет собой два этапа, однако он позволяет стереоселективно синтезировать 1,2-*транс*-гликозид. Кроме того, выход был не меньше, чем приведено в [3].

Следующий подход в получении гликозида заключался в эквимольном взаимодействии гликозил-донора **2**, бензинового спирта в растворителе дихлорэтано при комнатной температуре и перемешивании в присутствии кислот Льюиса иодида ртути(II) и хлорида цинка(II), взятых в небольшом избытке по отношению к α -хлориду **2**. После обработки и кристаллизации из изопропилового спирта выходы β -бензилгликозида **4** соответственно составили 11 % и 20 %. В сравнении с предыдущим методом эти варианты синтеза требуют более длительного времени и по выходам менее эффективны.

Третий подход является модификацией метода, предложенного в научных работах Кумара [10], и заключается в изменении условий реакции, а именно кипении растворителя – дихлорметана при совместном использовании промоторов и сопромоторов. Гликозил-донор, α -D-глюкозаминилхлорид **2** и гликозил-акцептор, бензиловый спирт, брали в эквимольном соотношении. В качестве промотора в работе использовали $ZnCl_2$ в соотношении 1,5:1 к веществу **2**, а в качестве сопромоторов – бромид тетрабутиламмония, тритилхлорид по отдельности и совместно, а также иодид тетрабутиламмония. Все сопромоторы использовались в эквимольных количествах по отношению к гликозил-донору и гликозил-акцептору. В случае с иодидом тетрабутиламмония удалось выделить лишь незначительные количества гликозида **4**, что возможно связано с разрушением иодной соли при нагревании. В случае использования тритилхлорида и бромида тетрабутиламмония, взятых по отдельности, выходы целевого гликозида **4** составили соответственно 47 % и 44 %. Самый высокий выход, 80 %, был достигнут в результате применения тритилхлорида и бромида тетрабутиламмония совместно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Из представленных для сравнения методов синтеза бензил-2-ацетида-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозиды наиболее эффективными оказались оксазолиновый синтез, выход в котором составил 75 %, и вариант синтеза в системе промотор и сопромотор в случае использования бромида тетрабутиламмония и тритилхлорида одновременно (80 %).
2. Не выявлено различий в действии отдельно взятых тритилхлорида и бромида тетрабутиламмония, так как выходы в варианте использования каталитической системы промотор и сопромотор были примерно равны.

Список литературы

1. Ross P. McGeary. Conversion of Glucosamine to Galactosamine and Allosamine Derivatives: Control of Inversions of Stereochemistry at C-3 and C-4 / P. McGeary Ross, Karen Wright, Toth. J. Istvan // *Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66 – P. 5102–5105.
2. Бовин Н. В. Удобный метод синтеза 2-метил-глико[2,1-d]-2-оксазолинов / Н. В. Бовин, С. Э. Зурабян, А. Я. Хорлин // *Изв. АН СССР. Сер. Химия.* – 1981. – № 12. – С. 2806–2808.
3. Lemieux R. U. The chemical synthesis of 2-acetamido-2-deoxy-4-O-(L-fucopyranosyl)-3-O-(D-galactopyranosyl)-D-glucose. The Lewis blood-group antigenic determinant / R. U. Lemieux, H. Driguez // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1975. – Vol. 97, № 14 – P. 4063–4068.
4. Земляков А. Е. Синтез β-циклоалкилгликозидов мурамоилдипептида / А. Е. Земляков, В. Н. Цикалова, В. В. Цикалов // *Химия природных соединений.* – 2017. – № 5. – С. 225–231.
5. Земляков А. Е. Синтез и биологическое действие липофильных β-алкилгликозидов мурамилпептида / А. Е. Земляков, В. Н. Цикалова, В. В. Цикалов [и др.] // *Журнал орг. та фарм. хімії.* – 2005. – Т. 3, вип. 3 (11) – С. 52–56.
6. Kuhn R. β-Glucoside des N-Acetyl-D-glycosamins / R. Kuhn, W. Kirschenlohr // *Chem. Ber.* – 1953. – B. 86, № 10. – S. 1331–1333.
7. Virnon J. Synthesis of 6-amino-1-hexyl-2-acetamido-2-deoxy-3-, -4-, and -6-O-β-D-galactopyranosyl-β-D-glucopyranosides / J. Virnon, S. Roseman, Y. C. Lee // *Carbohydr. Res.* – 1980. – Vol. 82, № 1. – P. 59–69.
8. Lipshutz B. H. Chemistry of β-trimethylsilylethanol. II. A new method for protection of an anomeric center in pyranosides / B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, M. C. Morey // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – Vol. 22, № 46. – P. 4603–4806.
9. 2-(Trimethylsilyl)ethyl glycosides. Synthesis, anomeric deblocking, and transformation into 1,2-trans 1-O-acyl sugars / K. Jansson, S. Ahlfors, T. Frejd, J. Kihlberg [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53, № 24. – P. 5629–5647.
10. Kumar E. R. Preparation of ether-linked 2-Acetamido-2-deoxy β-Glycolipids via zinc chloride promoted coupling of Ac₄GlcNAc-Cl with lipid hydroxy groups / E. R. Kumar, H.-S. Byun, S. Wang [et al.] // *Tetrahedron Letters.* – 1994. – Vol. 35, № 4. – P. 505–515.
11. Земляков А. Е. Гликозирование перацетатом α-D-глюкозаминилхлорида в присутствии кислот Льюиса / А. Е. Земляков, В. Н. Цикалова, С. А. Земляков [и др.] // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия».* – 2010. – Том 23(62), №2. – С. 225–231.
12. Голодников Г. В. Практикум по органическому синтезу: Учебное пособие. / Г. В. Голодников, Т. В. Мандельштам. – Л.: Издательство Ленинградского университета, – 1976. – С. 179.

USE OF VARIOUS METHODS IN OBTAINING OF BENZYL-2-ACETAMIDO-3,4,6-TRI-O-ACETHYL-2-DESOXY-β-D-GLUCOPYRANOSIDE

Tsikalova V. N., Gaichuk V. V.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
E-mail: vika.tim@list.ru*

Three different methods were tested on the model synthesis of peracetate of β-benzyl-N-acetyl-D-glucosamine: oxazoline synthesis; getting in the presence of Lewis acids (HgI₂ and ZnCl₂) at room temperature and glycosylation in the presence of a promoter and “co-promoters” under the conditions of boiling solvent. Obtained from α-D-glucosaminyl chloride peracetate by the Lemieux method oxazoline was used as a glycosyl donor in

oxazoline synthesis. It reacted in equimolar ratio with benzyl alcohol under conditions of dichloroethane boiling in the presence of catalytic amounts of *p*-toluenesulfonic acid. The substance was crystallized from isopropyl alcohol. The yield of target glycoside was 75 % based on the weight of α -D-glucosaminyl chloride. Although the method consists of two steps, it nevertheless allows the synthesis of 1,2-*trans*-glycoside uniquely. The second approach was the interaction of a glycosyl donor, benzyl alcohol in a dichloroethane solvent at room temperature and stirring in the presence of Lewis acids mercury (II) iodide or zinc (II) chloride, taken in a small excess to α -D-glucosaminyl chloride peracetate. The yields of β -benzyl glycoside were respectively 11 % and 20 %. Compared with the previous method, these synthesis options require a longer time and are less effective in yields. The third approach is a modification of the method proposed in scientific articles by Kumar. It consists in changing the reaction conditions, namely the boiling of a dichloromethane solvent, with the sharing of promoters (Lewis acids) and "co-promoters" (group of halogenated salts or hydrocarbons). Glycosyl donor, α -D-glucosaminyl chloride and glycosyl acceptor, benzyl alcohol were taken in an equimolar ratio. Lewis acid $ZnCl_2$ in the ratio of 1,5:1 to the glycosyl donor was used as a promoter. Tetrabutylammonium bromide, tritylchloride separately and together, as well as tetrabutylammonium iodide were used as "co-promoters". In the presence of tetrabutylammonium iodide a small amount of the final substance was obtained, which is possibly associated with the destruction of the iodine salt when heated. In the case of the using of tritylchloride and tetrabutylammonium bromide separately, the yields of the target glycoside were respectively 47 % and 44 %. The highest glycoside yield of 80 % was obtained as a result of the use of tritylchloride and tetrabutylammonium bromide together.

The structure of the obtained benzyl-2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside was confirmed by 1H -NMR spectroscopy. The signals of the carbohydrate fragment and the alkylaromatic fragment of aglycon were identified on the spectrum of this glycoside. A mass spectroscopy method was also used to identification of the same substance. Thus, the molecular weight was confirmed. In the mass spectrum, numerical values m/z of peaks of cluster ions $[M + H]^+$, $[M + Na]^+$ and $[M + K]^+$ amounted respectively 438,47; 460,47; 476,63. These data determine the molecular weight of the substance as 437 atomic mass units and correspond to the gross formula of the synthesized compound.

Keywords: β -glycosides of *N*-acetylglucosamine, oxazoline synthesis, Lewis acid, promoter, co-promoter.

References

1. Ross P. McGeary, Karen Wright, Toth. J. Istvan. Conversion of Glucosamine to Galactosamine and Allosamine Derivatives: Control of Inversions of Stereochemistry at C-3 and C-4, *Org. Chem.*, **66**, 5102, (2001).
2. Bovin N. V., Zurabyan S. E., Horlin A. Ya. A convenient method for the synthesis of 2-methylglyco[2,1-d]-2-oxazolines, *Izvestiya Academy of Sciences of the USSR. Chemistry Series*, **12**, 2806, (1981). (*in Russ.*)
3. Lemieux R. U., Driguez H. The chemical synthesis of 2-acetamido-2-deoxy-4-O-(-L-fucopyranosyl)-3-O-(-D-galactopyranosyl)-D-glucose. The Lewis blood-group antigenic determinant, *J. Amer. Chem. Soc.*, **97(14)**, 4063, (1975).

- Zemlyakov A. E., Tsikalova V. N., Tsikalov V. V. Synthesis of β -cycloalkyl glycosides of muramoyl dipeptide, *Chemistry of Natural Compounds*, **5**, 225, (2017). (in Russ.)
- Zemlyakov A. E., Tsikalova V. N., Tsikalov V. V., Chirva V. Ya., Malygina V. Yu., Katsev A. M., Krivorutchenko Yu. L. Synthesis and biological effect of lipophilic β -alkyl glycosides of muramyl peptide, *Journal of Org. and Pharm. Chem.*, **3** (3), 52, (2005). (in Russ.)
- Kuhn R., Kirschenlohr W. β -Glucoside des *N*-Acetyl-D-glycosamins, *Chem. Ber.*, **86**(10), 1331, (1953).
- Virnon J., Roseman S., Lee Y. C. Synthesis of 6-amino-1-hexyl-2-acetamido-2-deoxy-3-, -4-, and -6-O- β -D-galactopyranosyl- β -D-glucopyranosides, *Carbohydr. Res.*, **82**(1), 59, (1980).
- Lipshutz B. H., Pegram J. J., Morey M. C. Chemistry of β -trimethylsilylethanol. II. A new method for protection of an anomeric center in pyranosides, *Tetrahedron Lett.*, **22**(46), 4603, (1981).
- Jansson K., Ahlfors S., Frejd T., Kihlberg J., Magnusson G., Danmen J., Noori G., Stenvall K. 2-(Trimethylsilyl)ethyl glycosides. Synthesis, anomeric deblocking, and transformation into 1,2-*trans*-1-O-acyl sugars, *J. Org. Chem.*, **53**(24), 5629, (1988).
- Kumar E., Byun H., Wang S., and Bittman R. Preparation of Ether-linked 2-Acetamido-2-deoxy β -Glycolipids via Zinc Chloride Promoted Coupling of Ac4GlcNAc-Cl with Lipid Hydroxy Groups, *Tetrahedron Letters.*, **35**(4), 505, (1994).
- Zemlyakov A. E., Tsikalova V. N., Zemlyakov S. A., Chirva V. Ya. Glycosylation of α -D-glucosaminyl chloride with peracetate in the presence of Lewis acids, *Scientific notes of Taurida National University named after V. I. Vernadsky. Series "Biology, Chemistry"*, **23**(2), 225, (2010). (in Russ.)
- Golodnikov G. V., Mandelstam T. V. (1976) *Workshop on organic synthesis*. Leningrad: Publishing House of the Leningrad University. (in Russ.)