



УДК 547.455.66'483.057

© 1990 г.

Ю. М. Микшиев, Б. В. Пайдак, В. И. Корнилов,
Ю. А. Жданов

СИНТЕЗ 3-ДЕЗОКСИ-*D*-МАННО-ОКТУЛОЗОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ОСНОВЕ ТИОАЦЕТАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Научно-исследовательский институт физической и органической химии Ростовского государственного университета

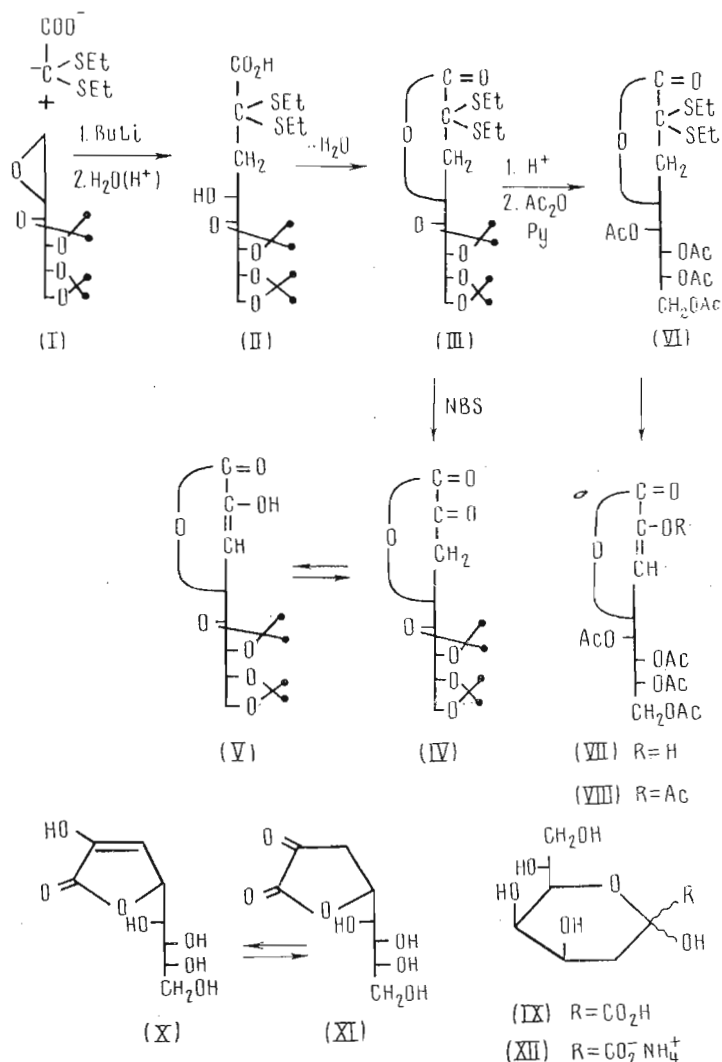
С целью синтеза природной 3-дезоксид-манно-октулозоновой кислоты (KDO) из 1,2-ангидро-3,4:5,6-ди-*O*-изопропилиден-*D*-маннита и этилтиоацетата глиоксалевой кислоты получен 2,2-бис(этилтио)-2,3-дидезокси-5,6:7,8-ди-*O*-изопропилиден-*D*-манно-октоно-1,4-лактон, превращенный в тетраацетат. Оба тиоацетала в присутствии *N*-бромсукцинимид образуют ацетонированный (выход 10%) и ацелированный (выход 60%) 2-гидрокси-3-дезоксид-манно-2-октоно-1,4-лактоны, а последний в условиях ацелирования — енолацетат. Каждое из ацелильных производных при удалении защитных группировок дает целевую кислоту, идентифицированную в виде аммонийной соли.

Потребность в синтезе KDO часто возникает в ходе иммунологических и структурных исследований липополисахаридов грамотрицательных бактерий, компонентом которых она является. Например, среди продуктов метанолиза полисахарида эндотоксина *Bordetella pertussis*, изученных в работе [1] методом масс-спектрометрии, были обнаружены гликозиды KDO. Необходимость их достоверной идентификации сделала неизбежным синтез как самой кислоты, так и ее гликозидов с целью сопоставления спектральных характеристик полученных образцов с нативными. Решение подобных задач требует определенного набора синтетических методов и стимулирует поиск новых, о чем свидетельствует ряд публикаций последних лет [2—6].

В настоящей работе описывается простой и не связанный с образованием дополнительных хиральных центров путь синтеза KDO, основанный на получении и дальнейшей трансформации тиоацетальных производных 3-дезоксидоктоновых кислот. Принципиальная возможность подобного подхода показана на диастереомерной 3-дезоксид-*L*-гуло-октулозоновой кислоте [7], а для KDO некоторые детали отражены в предварительном сообщении [8].

Реакция 1,2-ангидро-3,4:5,6-ди-*O*-изопропилиден-*D*-маннита (I) в [9] с дианионом, генерированным из этилтиоацетата глиоксалевой кислоты, сопровождается нуклеофильной атакой терминального атома углерода эпоксида, в результате чего образуется смесь 2,2-бис(этилтио)-2,3-дидезокси-4-гидрокси-5,6:7,8-ди-*O*-изопропилиден-*D*-манно-октоновой кислоты (II) и 2,2-бис(этилтио)-2,3-дидезокси-5,6:7,8-ди-*O*-изопропилиден-*D*-манно-октоно-1,4-лактона (III). ТСХ-анализ смеси, полученной непосредственно после проведения реакции (до отгонки растворителя), показал, что хроматографически малоподвижная кислота (II) — основной продукт, в то время как подвижный лактон (III) образуется в ничтожных количествах. В процессе отгонки растворителя при нагревании и высушивании реакционной смеси в вакууме кислота превращается в лактон

Сокращения: KDO — 3-дезоксид-*D*-манно-октулозоновая кислота (кетодезоксиоктоновая), NBS — *N*-бромсукцинимид.



с выходом 33%. Выделить кислоту (II) в аналитически чистом состоянии не удастся, так как ей сопутствуют трудноотделяемые примеси неуглеводного характера и гидроксилсодержащие продукты превращений исходного эпоксида. Сопоставление данных ИК- и ¹H-ЯМР-спектроскопии обнаруживает сходство лактона (III) с ранее описанным *L*-гуло-изомером [7]. Лактон (III) легко очищается хроматографированием и удобен для последующих реакций.

Предварительные исследования [10] показали неэффективность рутинных условий перехода от тиоацеталей типа (III) к оксопроизводным, но использование *N*-бромсукцинимид делает это превращение возможным. Согласно предложенной нами методике, после окончания реакции, проводимой с 8-кратным избытком *N*-бромсукцинимид, остаток последнего восстанавливали в сукцинимид, а полноту восстановления контролировали по прекращению окрашивания подкисленного раствора иодида калия при внесении в него пробы реакционной смеси. Далее смесь последовательно очищали от сукцинимид хроматографированием на кремневой кислоте и от исходного тиоацетала на силиохроме С-80. После кристаллизации с выходом, не превышающим 10%, был получен известный [3] 3-деокси-5,6 : 7,8-ди-*O*-изопропилиден-*D*-манно-октулозоно-1,4-лактон (IV \rightleftharpoons V). Синтезированное вещество имеет более высокую температуру плавления, чем описанное другими авторами [3] (см. «Экспериментальную часть»), при близкой величине удельного вращения. Это заставило нас детально остановиться на доказательстве его структуры.

В ИК-спектре вещества имеется поглощение C=C-связи в напряженном цикле (1690 см^{-1}), лактонной карбонильной (1770 см^{-1}) и енольной гидроксильной ($3350, 3510\text{ см}^{-1}$) групп, что отражает енольный характер вещества и находится в соответствии с прежними данными о строении пятичленных α -кетолактонов [11—14]. В работе [3] аналогичный продукт описан в виде смеси таутомеров ($\text{IV} \rightleftharpoons \text{V}$) с соотношением кетон — енол 1 : 2. В нашем случае спектры ^1H -ЯМР фиксируют исключительно енольную форму, что подтверждает наличие дублета винильного протона при 6,2 м.д. и сигнала протона енольного гидроксила, исчезающего при дейтерировании. Последний резонирует в интервале 5,5—5,3 м.д. в зависимости от растворителя (C_6D_6 , CD_2Cl_2 , CDCl_3), но в более широком диапазоне в зависимости от температуры (от 5,9 м.д. при 50°C до 8,9 м.д. при -70°C). В спектрах некоторых образцов, снятых при комнатной температуре, сигнал гидроксильного протона накладывается на винильный дублет, но при понижении или повышении температуры его можно вычленивать, смещая в более сильное или слабое поле. Аналогичный сигнал не зарегистрирован в спектре подобного вещества [3], аналога с *L*-гулоконфигурацией [7] и еноллактона ацетилированной нейраминовой кислоты [14]. В ^{13}C -ЯМР-спектре имеются сигналы всех 14 атомов углерода еноллактона (V), положения которых соответствуют приведенным в работе [3], но отсутствуют сигналы C-атомов кетоформы. Масс-спектр вещества содержит пик молекулярного иона с массой, равной рассчитанной. Таким образом, спектральные данные подтверждают енольное строение синтезированного вещества (V).

Не исключено, что решающую роль в осуществлении таутомерного равновесия и появлении кетоформы у образца, описанного в публикации [3], играет способ его получения. В цитируемой работе кетолактон был синтезирован из диметиламинометиленового производного фотоиницируемым окислительным расщеплением, что могло вызвать появление определенного количества менее выгодного изомера. Если различие в таутомерном состоянии полученного нами и описанного в литературе лактонов сохраняется и для кристаллического образца, это может явиться причиной несовпадения температур плавления. Другой причиной может быть полиморфизм кристаллов.

Низкий выход ацетонида (V) объясняется, очевидно, чувствительностью изопропилиденовых групп к гидролизу в кислой среде, создаваемой *N*-бромсукцинимидом, из-за чего основная часть дезацетилированного продукта и свободный от защит тиаоацеталь остаются в водной фазе в виде трудноразделяемой смеси. Этот недостаток был преодолен путем замены изопропилиденовых защит тиаоацетала (III) на более устойчивые к ацидолизу ацетильные без специальной очистки промежуточного вещества со свободными гидроксильными группами. Дезацетилирование проводили в растворе тетрагидрофурана, подкисленном соляной кислотой. Гидролизат после высушивания в вакууме ацетилировали смесью уксусный ангидрид — пиридин, в результате чего с выходом 70% был получен 2,2-бис(этилтио)-2,3-дидезокси-5,6,7,8-тетра-*O*-ацетил-*D*-манно-октоно-1,4-лактон (VI). ИК-спектр вещества содержит полосы поглощения ацетильных групп (1750 см^{-1}) и лактонного карбонила (1780 см^{-1}). Спектр ^1H -ЯМР соответствует структуре (VI) и хорошо согласуется со спектром этилтиоацетала ацетилированного γ -лактона нейраминовой кислоты [14].

Расщепление тиаоацетала (VI) с помощью *N*-бромсукцинимидом в условиях, аналогичных описанным выше, с выходом 84% после хроматографирования и 60% после кристаллизации дает 2-гидрокси-3-дезоксипенто-5,6,7,8-тетра-*O*-ацетил-*D*-манно-2-октено-1,4-лактон (VII). Согласно спектральным данным (ИК-, ^1H -ЯМР- и ^{13}C -ЯМР-спектры см. в «Экспериментальной части») ацетат (VII), как и его изопропилиденовый предшественник, имеет енольную структуру без примеси кетоформы. Строение еноллактона (VII) подтверждено также превращением в 3-дезоксипенто-2,5,6,7,8-пента-*O*-ацетил-*D*-манно-2-октено-1,4-лактон (VIII) в условиях ацетилирования уксусным ангидридом в пиридине. В ИК-спектре енолацетата (VIII) содержится поглощение C=C-связи (1690 см^{-1}), ацетильных групп защит

(1750 см⁻¹) и общая для лактонного карбонила и винуацетильной группы полоса при 1780 см⁻¹. В ¹H-ЯМР-спектре имеется пять синглетов протонов ацетильных групп и дублет винильного протона при 7,2 м.д. Высокие выходы ацетильных производных (VI)—(VIII), хорошо кристаллизующихся веществ, указывают на препаративное удобство «ацетатного» пути по сравнению с «ацетальным».

Очевидно, что КДО можно получить удалением ацетильных групп как у енолактона (VII), так и у енолацетата (VIII). Учитывая склонность КДО к деструктивным процессам в щелочных средах и значительно большую устойчивость в кислых, среди способов дезацетилирования следует отдать предпочтение ацидолизу. Примененная нами 3% водная трифторуксусная кислота позволяет проводить гидролиз с высоким выходом и без осмоления. При хроматографировании гидролизата на бумаге установлена абсолютная идентичность продуктов гидролиза обоих лактонов как друг другу, так и КДО. Подобно последней синтезированное вещество образует на хроматограмме две зоны, обнаруженные универсальным перодат-бензидиновым проявителем. Первая с *R_f* 0,09 соответствует кислоте (IX), существующей в виде смеси нескольких циклических форм. Эта зона, где сосредоточена основная масса вещества, дает характерные для КДО цветные реакции (тиобарбитуровый тест, флуоресценция после обработки *o*-фенилендиамином, оранжевое окрашивание с резорцином). Фракция с *R_f* 0,24 содержит лактон (X \rightleftharpoons XI), что подтверждает гидроксамовый тест. При осуществлении реакции Уоррена в пробирке с последующим измерением УФ-спектра окрашенного раствора максимум длины волны поглощения соответствует описанному для КДО (λ_{max} 550,3 нм) [15]. В результате очистки гидролизата на колонке с КУ-2 (H⁺) равновесие смещается в сторону кислот, и зона лактона практически исчезает. Во времени при хранении в вакуум-эксикаторе лактон возникает вновь.

В литературе КДО описана как в виде сиропа, так и в виде аморфного порошка. Последнее является, очевидно, причиной широкого колебания значений температуры плавления [3, 11], что не позволяет использовать эту константу для идентификации КДО. Из-за неоднородности водных растворов кислоты невозможна строгая интерпретация ЯМР-спектров. Вместе с тем солеобразные производные существуют преимущественно в пиранозной форме с преобладанием одного из аномеров и, как правило, хорошо кристаллизуются. Подобным производным, имеющим четкую температуру плавления, величину удельного вращения и поддающийся интерпретации ¹H-ЯМР-спектр, является 3-дезоксид-*D*-манно-октулозонат аммония (XII), полученный нами обработкой КДО метанольным раствором аммиака [6]. Температура плавления, удельное вращение и ¹H-ЯМР-спектр выделенной соли соответствуют литературным.

Таким образом, представленные данные позволяют рассматривать предложенную схему превращений как удобный стереоспецифический и малоэтапный способ синтеза природной 3-дезоксид-*D*-манно-октулозоновой кислоты.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на приборе Specord 75-IR в растворе CHCl₃, для соединений (III), (IX) — на спектрометре UR-20 в тонкой пленке. Спектры ¹H-ЯМР сняты на радиоспектрометре Varian XL-100 (100 МГц) в CCl₄ (I)—(VIII), в C₆D₆ (V), в CD₂Cl₂ (V), в D₂O (XII), внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан. Спектры ¹³C-ЯМР сняты в дейтероацетоне на радиоспектрометре Tesla BS-567A (100 МГц) для вещества (VII) и на приборе Bruker AM-500 (500 МГц) для соединения (V), химические сдвиги приведены в шкале δ (м.д.) относительно Me₄Si. Масс-спектр получен на хроматомасс-спектрометре Fenigann 4021 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. УФ-спектр записан на спектрофотометре Specord UV VIS, оптическая активность измерена на спектрополяриметре Jasco-20 в H₂O для веществ (IX)—(XII), для остальных — в CHCl₃. ВХ проводили на бумаге марки FN-12 (медленная) в системе *n*-бутанол — уксусная

кислота — вода (4 : 1 : 5); колоночную хроматографию (КХ) и ТСХ осуществляли в системах хлороформ — этанол — вода, 10 : 10 : 3 (А), хлороформ — бензол, 3 : 1 (Б), хлороформ (В), этилацетат (Г).

2,2-Бис(этилтио)-2,3-дидезокси-5,6 : 7,8-ди-О-изопропилиден-D-манно-октоно-1,4-лактон (III). К перемешиваемому раствору 4,87 г (27 ммоль) этилтиоацетата глиоксалевой кислоты в 10 мл безводного тетрагидрофурана при -30°C в атмосфере аргона прибавляли 47 мл (54 ммоль) раствора бутиллития в гексане с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше -20°C . Молочно-белую суспензию перемешивали еще 45 мин при -30°C , охлаждали до -78°C , после чего к ней прибавляли раствор 6,4 г (26 ммоль) эпоксида (I) в 20 мл тетрагидрофурана. Температуру медленно поднимали до 20°C , затем до 65°C . При этом большая часть осадка растворялась, а раствор становился оранжево-красным. Смесь перемешивали 10 ч при 65°C , охлаждали и выливали в воду (200 мл). Водный раствор экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки отбрасывали, раствор подкисляли разбавленной серной кислотой до pH 2 и продукт экстрагировали хлороформом (4×20 мл). Органический слой промывали водой до нейтральной реакции, высушивали сернокислым натрием и упаривали. После КХ остатка на кремневой кислоте (Б) получили 3,45 г (32,5%) лактона (III). R_f 0,85 (силохром, здесь и далее марка С-80, фракция 0,1—0,2; элюент В). Сироп, $[\alpha]_D^{20} +35,4^{\circ}$ (c 4,0). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1770 (C=O). ^1H -ЯМР: 1,3 (м, 18H, 6 CH_3), 2,1—2,4 (м, 2H при C3), 2,5—2,9 (м, 4H, 2 CH_2S), 3,4—4,8 (м, 6H при C4—C8). Найдено, %: С 52,78; Н 7,26; S 15,62. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 53,20; Н 7,38; S 15,76.

2-Гидрокси-3-дезоксидеокси-5,6 : 7,8-ди-О-изопропилиден-D-манно-2-октоно-1,4-лактон (V). К раствору 1 г (2,4 ммоль) тиоацетата (III) в 30 мл 97% ацетона при охлаждении ($-7 - 0^{\circ}\text{C}$) и перемешивании добавляли по каплям раствор 2,9 г (16 ммоль) NBS в 140 мл 97% ацетона в течение 15—20 мин и затем перемешивали еще 1,5 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор Na_2SO_3 до тех пор, пока подкисленный раствор KI не переставал окрашиваться при внесении в него пробы реакционной смеси. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и отбрасывали. Фильтрат представлял собой водно-ацетоновый раствор, от которого отгоняли основную массу ацетона в вакууме при температуре бани $30-40^{\circ}\text{C}$. Оставшийся водный раствор (примерно 20—25 мл) экстрагировали хлороформом (6×10 мл), органический слой промывали водой до pH 7, высушивали и растворитель упаривали. При КХ остатка на кремневой кислоте (Г) сукцинимид задерживался в колонке, а углеводная смесь элюировалась. Раствор, полученный после КХ, упаривали, остаток подвергали повторной КХ на силохроме (длина колонки 1,5 м, диаметр 8 мм, элюент В), отбирая продукт (V) с R_f 0,46 (силохром, В). Раствор упаривали до сиропа, который кристаллизовали. Выход 0,073 г (10%). Т. пл. $132-133^{\circ}\text{C}$ (тетрахлорметан), $138-140^{\circ}\text{C}$ (n -гексан — эфир); $[\alpha]_D^{20} +64,7^{\circ}$ (c 1,0). $[\text{I}3]$: т.пл. $102-104^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} +56,7^{\circ}$ (c 1,0). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3510, 3350 (OH); 1770 (C=O); 1690 (C=C). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 20°C): 1,3 (м, 12H, 4 CH_3), 3,5—5,2 (м, 6H при C4—C8), 5,7 (с, 1H, OH), 6,12 (д, 1H, =CII). ^{13}C -ЯМР: 168,5 (C=O), 144,4 (OII—C=), 115,4 (=CH), 110,6; 109,6 (2 O—C—O защит), 80,1; 78,2; 78,0; 77,0; 67,0 (C4—C8), 27,1; 26,7; 26,3; 24,8 (4 CH_3). Масс-спектр: m/z (I , %): 301 (7,7) — $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 55,84; Н 6,27. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 56,0; Н 6,66.

2,2-Бис(этилтио)-2,3-дидезокси-5,6,7,8-тетра-О-ацетил-D-манно-октоно-1,4-лактон (VI). К 0,59 г (1,45 ммоль) лактона (III) добавляли 7,5 мл тетрагидрофурана и раствор 1,2 мл конц. HCl в 30 мл воды. Смесь нагревали 2,5 ч на кипящей водяной бане, охлаждали, экстрагировали бензолом (3×10 мл), бензол отбрасывали, а водный слой упаривали до сиропа, который сутки высушивали в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Остаток растворяли в 5 мл сухого пиридина, при охлаждении (вода — лед) добавляли 10 мл уксусного ангидрида, смесь оставляли в бане со льдом

ла ночь, затем выливали в воду со льдом (~200 мл) и перемешивали 2 ч. Продукт экстрагировали хлороформом (4 × 10 мл), объединенные вытяжки промывали водой, насыщенным раствором NaHSO₄ до pH 2 и снова водой до pH 7, сушили и упаривали. Оставшийся сироп подвергали КХ на Al₂O₃ (В), отбирая фракцию с R_f 0,35. После удаления растворителя сироп кристаллизовали из этанола. Выход 0,49 г (70%); т.пл. 80—81° С; [α]_D²⁰ +30,8° (с 3,7). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1780 (C=O), 1750 (OAc). ¹H-ЯМР: 1,1—1,3 (м, 6H, 2SCH₂CH₃), 2,0; 2,03; 2,06; 2,1 (4 с, 12H, 4COCH₃), 2,2—2,4 (м, 2H при C3), 2,52—2,85 (м, 4H, 2SCH₂CH₃), 3,97—5,5 (м, 6H при C4—C8). Найдено, %: С 48,52; Н 6,12; S 12,90. C₂₀H₃₀O₁₀S₂. Вычислено, %: С 48,76; Н 6,07; S 12,95.

2-Гидрокси-3-дезоксидеокси-5,6,7,8-тетра-О-ацетил-D-манно-2-октено-1,4-лактон (VII). Согласно методике синтеза вещества (V), из 0,5 г ацетата (VI) и 1,45 г NBS при проведении реакции в течение 1 ч еноллактон (VII) получили после КХ с выходом 0,33 г (84%). После кристаллизации из этанола выход аналитически чистого вещества 0,23 г (60%). Т. пл. 147—148° С. R_f 0,33 (силохром, В). [α]_D²⁰ +62,5° (с 1,6). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3510, 3350 (ОН), 1780 (C=O), 1750 (OAc), 1690 (C=C). ¹H-ЯМР: 2,03 (м, 12H, 4 CH₃), 4,0—4,25 (м, 2H при C8), 4,91—5,3 (м, 4H при C4—C7), 6,07 (д, 1H, =CH). ¹³C-ЯМР: 173,6 (CO), 172,8; 172,7; 172,6; 170,4 (4 COCH₃), 146,4 (НО—C=), 116,8 (=CH), 76,8; 71,2; 68,8; 68,7; 61,6 (C4—C8), 4 × 19,2 (4 COCH₃). Найдено, %: 49,22; Н 5,12. C₁₆H₂₀O₁₁. Вычислено, %: С 49,48; Н 5,15.

3-Дезокси-2,5,6,7,8-пента-О-ацетил-D-манно-2-октено-1,4-лактон (VIII). К раствору 0,34 г (0,8 ммоль) вещества (VII) в 2 мл пиридина при охлаждении льдом добавляли 4 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь оставляли на ночь при 20° С, выливали в 50 мл ледяной воды, перемешивали 2 ч и экстрагировали хлороформом (5 × 5 мл). Вытяжки промывали водой, раствором NaHSO₄ до pH 2, снова водой до pH 7, сушили и упаривали. После КХ на силохроме (длина колонки 1,5 м, диаметр 8 мм, элюент В) выделяли продукт с R_f 0,55, который кристаллизовали из этанола. Выход 0,15 г (40,5%). Т. пл. 126—128° С, [α]_D²⁰ +21,1° (с 1,75). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1780 (C=O), 1750 (OAc), 1690 (C=C). ¹H-ЯМР: 2 × 1,95; 2,05; 2,10 (4с, 12H, 4 COCH₃), 2,18 (с, 3H, C=COCOCH₃), 4,26 (м, 2H при C8), 5,07—5,61 (м, 4H при C4—C7), 7,2 (д, 1H при C3). Найдено, %: С 49,82; Н 4,89; C₁₈H₂₂O₁₂. Вычислено, %: С 50,02; Н 5,01.

3-Дезокси-D-манно-октулозоновая кислота (IX) и 3-дезоксидеокси-D-манно-октулозоно-1,4-лактон (X ⇌ XI). А. К суспензии 0,25 г еноллактона (VII) в 13 мл дистиллированной воды прибавляли 0,26 мл CF₃COOH и нагревали 1,5 ч на кипящей водяной бане, затем водный раствор упаривали в вакууме при температуре не выше 40° С. Остаток перемешивали со смесью этанол — бензол (1 : 1), которую отгоняли для удаления следов воды и уксусной кислоты. Эту операцию повторяли дважды.

Б. По аналогичной методике в растворе 18,2 мл дистиллированной воды и 0,36 мл CF₃COOH гидролизвали 0,35 г енолацетата (VIII).

В обоих случаях вещество очищали на колонке с катионитом КУ-2 (H⁺), элюируя его 80% метанолом. После отгонки метанола получали бесцветный сироп, который высушивали в вакуум-экспикаторе над P₂O₅. Выходы (в расчете на лактон) 0,13 г (93%) для методики А и 0,15 г (83%) для Б. Согласно данным ВХ, продукт представляет собой смесь кислоты (IX) с R_f 0,09 и ее лактона (X ⇌ XI) с R_f 0,24. [α]_D²⁰ +27,8° (с 1,33, H₂O). УФ-спектр (после проведения реакции Уоррена): λ_{max} 550,3 нм, ε 31 360 (H₂O) (ср. УФ-спектр [15]). Найдено, %: С 43,25; Н 5,12. C₈H₁₂O₇. Вычислено, %: С 43,64; Н 5,45.

3-Дезокси-D-манно-октулозоноат аммония (XII). К раствору 0,2 г смеси кислота — лактон (IX—XI) в 2 мл безводного метанола прибавляли 5 мл насыщенного при 0° С газообразным аммиаком безводного метанола, выдерживали 5 мин при охлаждении льдом и 10 мин при 20° С. Растворитель отгоняли, остаток подвергали КХ на силохроме (длина колонки 15 см, диаметр 8 мм) в системе А, собирая фракцию с R_f 0,6. Растворитель упа-

ривали при 40° С. Выход 0,1 г (38,4%). Т. пл. 119—122° С (85% этанол); $[\alpha]_D^{20} +39,3^\circ$ (с 1,35). Лит. данные: т. пл. 125—126° С; $[\alpha]_D^{27} +41,3^\circ$ (с 1,9, H₂O) [1]; т. пл. 119—122° С; $[\alpha]_D^{27} +39,2^\circ$ (с 1,7, H₂O) [2]. ¹H-ЯМР-спектр аналогичен приведенному в работе [6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Charon D., Szabo L. // J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1. 1979. P. 2369—2374.
2. Корнилов В. И., Бичерова И. И., Турик С. В., Жданов Ю. А. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 2. С. 938—943.
3. Collins P. M., Overend W. G., Shing T. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981. № 21. P. 1139—1140.
4. Schmidt R. R., Betz R. // Angew. Chem. 1984. В. 96. № 6. S. 420—421.
5. Hengeveld J. E., Grief V., Tadanier J., Lee M., Riley D., Lartey P. A. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 37. P. 4076—4078.
6. Danishefsky S. J., Pearson W. H., Segmuller B. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. № 5. P. 1280—1285.
7. Микшиев Ю. М., Пайдак Б. Б., Корнилов В. И., Жданов Ю. А. // Журн. общ. химии. 1989. Т. 59. В. 1. С. 945—952.
8. Корнилов В. И., Жданов Ю. А., Микшиев Ю. М., Пайдак Б. Б., Макарова О. М. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 5. С. 708—709.
9. Жданов Ю. А., Корнилов В. И., Турик С. В. // Биоорган. химия. 1983. Т. 9. № 1. С. 104—111.
10. Корнилов В. И., Микшиев Ю. М., Пайдак Б. Б., Левитан Г. Е., Жданов Ю. А. // Докл. АН СССР. 1987. Т. 293. № 4. С. 879—881.
11. Hershberger C., Binkley S. B. // J. Biol. Chem. 1968. V. 263. P. 1578—1584.
12. Корнилов В. И., Турик С. В., Бичерова И. И., Пайдак Б. Б., Жданов Ю. А. // Изв. Сев.-Кавк. научн. центра высш. шк. 1987. № 3 (59). С. 103—106.
13. Brooks C. J. W., Eglinton G., Magrill D. S. // J. Chem. Soc. 1961. P. 308.
14. Zbiral E., Schmid W. // Monatsch. Chem. 1985. В. 116. № 2. S. 253—262.
15. Weissbach A., Hurwitz J. // J. Biol. Chem. 1959. V. 234. № 4. P. 705—709.

Поступила в редакцию
25.X.1989

Уч. №. МИКШИЕВ, В. В. ПАЙДАК, В. И. КОРНИЛОВ, Уч. А. ЖДАНОВ

SYNTHESIS OF 3-DEOXY-D-MANNO-OCTULOSONIC ACID BASED ON THIOACETALS

Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Rostov State University, Rostov-on-Don

A new synthesis of 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid (KDO) is developed interaction of 1,2-anhydro-3,4 : 5,6-di-O-isopropylidene-D-mannitol and glyoxalic acid ethylthioacetal on the presence of butyllithium yielded 2,2-bis(ethylthio)-2,3-dideoxy-5,6 : 7,8-di-O-isopropylidene-D-manno-octono-1,4-lactone.

Its deacetonation followed by acetylation and hydrolytic desulphurisation in the presence on N-bromosuccinimide led to 2-hydroxy-3-deoxy-5,6,7,8-tetra-O-acetyl-D-manno-2-octeno-1,4-lactone, which gave enolacetate upon acetylation.

Both lactones were transformed into (KDO) with high yields when treated with 3% trifluoroacetic acid; the product was identified as crystalline ammonium salt.