



УДК 547.455.623'.472.3.07

ГЛЮКОЛАКТИЛОВЫЕ КИСЛОТЫ

I. СИНТЕЗ 6-О-[(S)-1'-КАРБОКСИЭТИЛ]-D-ГЛЮКОЗЫ И ЕЕ (R)-ИЗОМЕРА

Орзехо Л. Р.*, Чижев О. С.

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

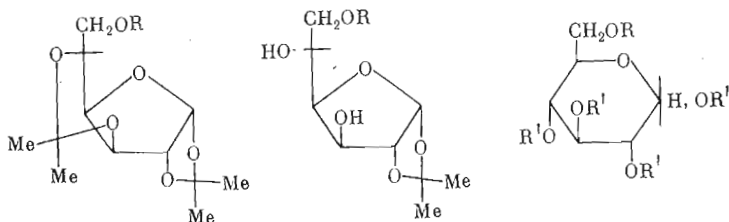
Описан синтез 6-О-[(S)-1'-карбоксиэтил]-D-глюкозы и ее (R)-изомера, которые были получены алкилированием 1, 2; 3, 5-ди-О-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы (R)-2-хлорпропионовой и (S)-2-хлорпропионовой кислотой соответственно с последующим гидролизом защитных групп. При омылении продуктов взаимодействия метилового эфира α -дизопронионовой кислоты с 1, 2, 3, 4-тетра-О-ацетил- α , β -D-глюкозой образуется смесь (S)- и (R)-изомеров 6-О-[1'-карбоксиэтил]-D-глюкозы.

«Гликолактиловые кислоты» ** — новый класс кислых углеводов, молекулы которых состоят из остатков моносахаридов и молочной кислоты, связанных между собой простой эфирной связью [1]. К настоящему времени известно 12 представителей этой группы соединений, причем 7 из них обнаружены в биополимерах бактериального происхождения, а остальные синтезированы [2]. Не исключено, что будут найдены и другие, пока еще неизвестные гликолактиловые кислоты. Поэтому синтез таких соединений и изучение их химических и спектральных свойств несомненно облегчат их обнаружение и идентификацию в природных источниках. В связи с этим мы предприняли исследование, ближайшей целью которого является получение всех возможных D-гликолактиловых кислот. В этой работе описан синтез (S)- и (R)-изомеров 6-О-D-гликолактиловой кислоты. Приготовление и исследование других D-гликолактиловых кислот будет предметом последующих сообщений.

Известные к настоящему времени методы получения гликолактиловых кислот основаны на алкилировании гидроксильной группы в соответствующих производных моносахаридов (R)- или (S)-2-хлорпропионовой кислотой. Условия алкилирования требуют применения защитных групп, устойчивых к действию оснований (см. [2] и цитируемую там литературу). Подходящим производным D-глюкозы с НО-группой при C₍₆₎, отвечающим этим требованиям, является 1,2,3,5-ди-О-изопропилиден- α -D-глюкофураноза (I) [3].

* Стажер-исследователь Национального центра научных исследований (Гавана, Куба).

** Далее мы будем использовать термин «гликолактиловые кислоты» как общее название класса, а для краткого обозначения отдельных его представителей — название соответствующих моносахаридов с указанием положения и конфигурации остатка молочной кислоты, например: 6-О-D-глюко-(S)-лактиловая кислота.



- | | | | |
|-----------------------|-----------|-------------------------|-------|
| (I) R=H | (IV) R=H | (VI) R=H, | R'=Ac |
| (II) R=Tos | (V) R=Tos | (VIIa) R=(S)MeCHCOOH, | R'=H |
| (IIIa) R=(S)MeCHCOOMe | | (VIIб) R=(R)MeCHCOOH | R'=H |
| (IIIб) R=(R)MeCHCOOMe | | (VIIIa) R=(S)MeCHCOOMe, | R'=Ac |
| | | (VIIIб) R=(R)MeCHCOOMe, | R'=Ac |
| | | (IXa) R=(S)MeCHCOOMe, | R'=Me |
| | | (IXб) R=(R)MeCHCOOMe | R'=Me |

Соединение (I) было получено нами из 1,2-О-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы (IV) [4]. Последнюю путем избирательного тозилрования превращали в монотозилат (V), при обработке которого серной кислотой в абс. ацетоне выделяли соединение (II) и после удаления тозильной группы восстановлением амальгамой натрия в водном метаноле получали диизопропилиденное производное (I). При его взаимодействии с (R)- или (S)-2-хлорпропионовой кислотой [5] в диоксане в присутствии гидрида натрия с последующей обработкой диазометаном получали эфиры (IIIa, б), которые выделяли хроматографией на силикагеле с выходами 80–90%. Структура этих соединений следует из рассмотрения их масс-, ПМР- и ^{13}C -ЯМР-спектров. Масс-спектры соединений (IIIa, б) практически идентичны: в них имеются небольшие пики молекулярных ионов при m/e 346 и более интенсивные пики при m/e 331 ($M-\text{CH}_3$), что соответствует ожидаемой молекулярной массе. Спектры ПМР соединений (IIIa) и (IIIб) также весьма близки и подтверждают присутствие двух изопропилиденных CH_2OOC -групп. Наиболее информативными оказались спектры ^{13}C -ЯМР, достаточно похожие друг на друга: они содержали сигналы, отвечающие всем 16 углеродным атомам в молекулах исследуемых веществ (IIIa, б), в том числе метильным группам остатка молочной кислоты (18,5–18,6 м.д.), *m*-диоксанового (24,0–24,1 м.д.) и диоксоланового (26,6–27,2 м.д.) циклов, метоксилам сложноэфирной группы (51,8–51,9 м.д.), шести углеродным атомам, связанным только с одним кислородом ($\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(6)}$ углеводного остатка), и метилу в остатке молочной кислоты (70,5–84,2 м.д.), кетальным атомам в *m*-диоксановом (100,9–100,95 м.д.) и диоксолановом (112,2–112,3 м.д.) в циклах, гликозидному углероду в фуранозном кольце (106,45–106,5 м.д.) и сложноэфирному карбонилу (173,4–173,7 м.д.). Соединения (IIIa) и (IIIб) имеют одинаковую подвижность при ТСХ на силикагеле; их не удалось разделить с помощью ГЖХ. Однако эти стереоизомеры заметно различаются по удельному вращению и способности кристаллизоваться. Так, (S)-изомер (IIIa) легко кристаллизуется, а (R)-изомер (IIIб) так и не удалось получить в кристаллическом состоянии.

При омылении соединений (IIIa) и (IIIб) водным раствором едкого натра с последующим удалением изопропилиденных групп 90% трифторуксусной кислотой были получены свободные 6-О-D-глюколактиловые кислоты (VIIa, б). Оба вещества были однородными по данным БХ. Их относительные подвижности в кислых, основных и нейтральных системах различались незначительно (табл. 1). Мало отличались их времена удерживания и при хроматографии на анионите в трис-ацетатном буфере при рН 5,3 и 7,4 (табл. 1).

Спектры ^{13}C -ЯМР соединений (VIIa) и (VIIб) приведены в табл. 2. Отнесение сигналов сделано по аналогии со спектрами α - и β -форм 6-О-

Хроматографические характеристики 6-*O*-*D*-глюколактиловых кислот

Соединение	R_{Glc}^*			Время удерживания, мин **	
	А	Б	В	pH 5,3	pH 7,4 ***
(VIIa)	1,79	0,58	1,68	56,0	60,0
(VIIб)	1,84	0,52	1,74	58,4	65,0
(VIIa) + (VIIб)	1,82	0,56	1,67	—	—

* Хроматография на бумаге FN-11 (ГДР), нисходящая в системах *n*-бутанол — уксусная кислота — H₂O, 5 : 1 : 2 (А); *n*-бутанол — пиридин — H₂O, 6 : 4 : 3 (Б); *n*-бутанол — этанол — H₂O, 4 : 5 : 1 (В).

** Анализатор углеводов «Technicon SC-2», колонка 25×0,6 см с «Chromobeads Type S», 50° С, скорость элюции 0,5 мл/мин.

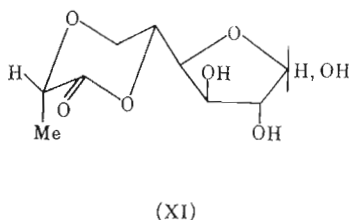
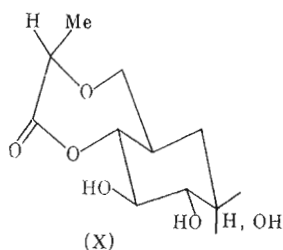
*** Пики имеют значительную ширину (5 мин на половине высоты), в результате чего смесь кислот (VIIa) и (VIIб) в указанных условиях выходит одним широким пиком.

Таблица 2

¹³C-ЯМР-спектры 6-*O*-*D*-глюколактиловых кислот (VIIa, б)

Ано-мер	Соедине-ние	Химические сдвиги атомов углерода, м. д.								
		C1	C2	C3	C4	C5	C6	CH ₃	— CH	—COOH
α	(VIIa)	93,4	72,7	74,0	71,0	71,8	70,4	19,0	76,7	178,5
	(VIIб)	93,3	72,7	74,0	70,9	71,5	70,1	18,9	76,3	178,5
β	(VIIa)	97,3	75,4	77,0	71,0	76,1	70,4	19,0	76,7	178,5
	(VIIб)	97,2	75,4	76,9	70,9	76,1	70,3	18,9	76,4	178,5

метил-*D*-глюкозы [6]. Оба соединения в водном растворе образуют равновесную смесь α- и β-аномеров, в которой, как и для *D*-глюкозы [7], несколько преобладает β-аномер.

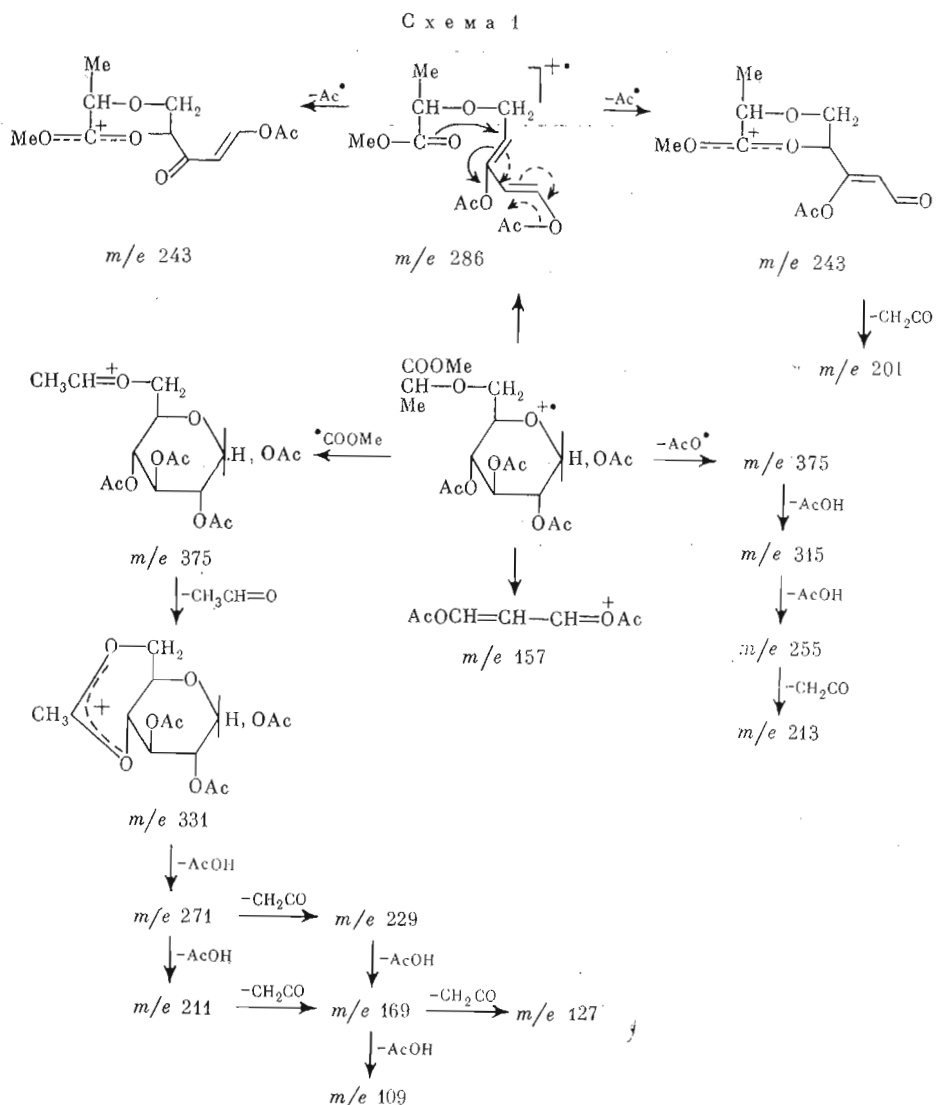


Различия между спектрами (*S*)- и (*R*)-изомеров невелики и лишь немного превышают обычную ошибку при определении химических сдвигов ($\pm 0,1$ м.д.), однако можно отметить, что сигналы C5, C6 и метильной группы в остатке молочной кислоты для (*S*)-изомера проявляются в несколько более слабых полях, чем для (*R*)-изомера, причем различия более существенны для α-аномеров.

Образования лактонов, например (X) или (XI), судя по отсутствию каких-либо сигналов, кроме приведенных в табл. 2, не наблюдается.

Ацетилирование 6-*O*-*D*-глюколактиловых кислот (VIIa, б) уксусным ангидридом и ацетатом натрия с последующей этерификацией diazometаном дает в каждом случае, согласно данным ГЖХ, смесь двух компонентов с временами удерживания 12,5 и 14 мин соответственно (табл. 3). Масс-спектры обоих компонентов практически идентичны.

Это свидетельствует о том, что они, вероятно, являются стереоизомерами. Характер их фрагментации (см. схему 1) соответствует структурам (VIIIa) или (VIIIб) (ср. [8, 9]).



Для определения аномерного состава ацетатов (VIIIa, б) использовали данные спектров ПМР. В спектре (*S*)-изомера (VIIIa) аномерный протон проявляется в виде двух дублетов при 5,75 м.д. ($J_{1,2}$ 7 Гц) и 6,35 м.д. ($J_{1,2}$ 2,5 Гц), отношение площадей 3 : 2; в спектре (*R*)-изомера — при 5,70 м.д. ($J_{1,2}$ 7 Гц) и 6,30 м.д. ($J_{1,2}$ 2,5 Гц), отношение площадей 4 : 1.

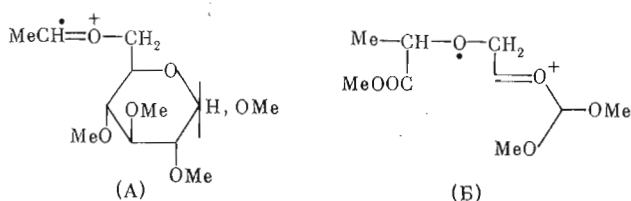
Метилирование глюколактиловых кислот (VIIa) и (VIIб) по методу Хакомори [10] дает в обоих случаях смесь аномерных метилгликопиранозидов (IXa) и (IXб) соответственно. Их масс-спектры содержат в области низких масс интенсивные пики, характерные для полностью метилированных метилгексопиранозидов (m/e 73, 75, 88, 101) [11], что указывает на отсутствие каких-либо заместителей при $C_{(2)}$, $C_{(3)}$ и $C_{(4)}$, кроме метоксильных групп. Следует особо упомянуть о двух пиках в области высоких масс при m/e 263 (А) и 221 (Б). Первый из них принадлежит фрагменту, образуемому при отщеплении карбоксиметильной группы.

Ацетилирование 6-О-*D*-гликолактиловых кислот

Ряд	Соединение	Конфигурация C ₍₁₎	Время удерживания, мин *	Отн. кол-во, %
(S)	(VIIIa)	α	12,5	42
	(VIIIa)	β	14,0	58
(R)	(VIIIб)	α	12,5	18
	(VIIIб)	β	14,0	82
(R, S)	Смесь	α	12,5	50
	(VIIIa) и (VIIIб)	β	14,0	50

* ГЖХ (колонка А, 195° С) — см. «Экспериментальную часть».

Аналогичные фрагменты характерны и для других производных эфиров гликолактиловых кислот (см. масс-спектры (IIIa), (IIIб), (VIIIa), (VIIIб) и схему 1). Пик при m/e 221 принадлежит, очевидно, фрагменту (Б) [11]; его присутствие еще раз подтверждает наличие остатка метиллактата, связанного простой эфирной связью с C₍₆₎.



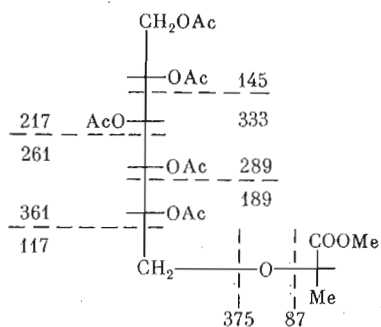
Поскольку ацетаты и метиловые эфиры полиолов находят широкое применение для установления строения различных производных моносахаридов при помощи масс-спектрометрии (см. [11] и цитируемую там литературу), представлялось целесообразным изучить восстановление полученных нами 6-О-*D*-гликолактиловых кислот и их метиловых эфиров (схема 2), получить ацетаты и метиловые эфиры приготовленных этим путем полиолов и затем исследовать их хроматографическое поведение и масс-спектры.

При восстановлении соединений (VIIa) боргидридом натрия при pH 9,6 последующим ацетилированием и этерификацией диазометаном получено соединение (XII). Его масс-спектр содержал указанные первичные фрагменты и вторичные фрагменты, образующиеся из них путем отщепления молекул уксусной кислоты, кетена и уксусного ангидрида в различных комбинациях. Следует отметить, что в масс-спектре совершенно отсутствовали пики ионов, содержащих остаток метиллактата, если не считать пика при m/e 87, возникновение которого можно связать с указанным на схеме 2 разрывом связи C_{(1)'}-O.

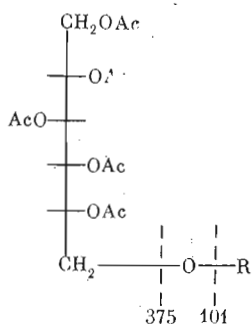
Поскольку масс-спектр соединения (XII) оказался, таким образом, малохарактеристичным, мы решили восстановить также и карбоксильную группу лактильного остатка. С этой целью соединения (IIIa) и (IIIб) обрабатывали трифторуксусной кислотой, полученные метиловые эфиры гликолактиловых кислот без дальнейшей очистки восстанавливали боргидридом (или бордейтеридом) натрия и ацетилировали (или метилировали).

В масс-спектрах полученных таким способом ацетатов (XIIIa) и (XIIIб) наиболее интенсивные пики принадлежали фрагментам с m/e 101 и 375. Высокую интенсивность имели также вторичные фрагменты, образующиеся из иона с m/e 375: m/e 273 (375 - Ac₂O), 153 (273 - 2AcOH) и 111 (153 - CH₂CO). В полном соответствии с приписанными

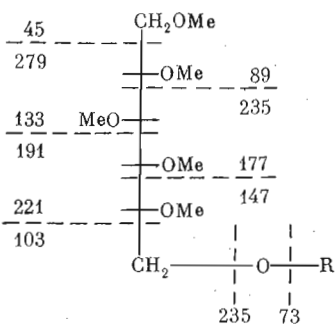
С х е м а 2



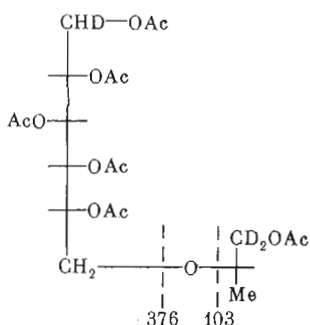
m/e 478
(XII)



m/e 492
(XIIIa) R = (S)MeCHCH₂OAc
(XIIIb) R = (R)MeCHCH₂OAc



m/e 324
XIVa) R = (S)MeCHCH₂OMe
XIVb) R = (R)MeCHCH₂OMe



m/e 495
(XIIIa-3D)

структурами в масс-спектре дейтероаналога (XIIIa-3D) наблюдались пики m/e 103, 376, 274, 154 и 112. Таким образом, и в случае соединений (XIIIa) и (XIIIb) в масс-спектрах отсутствовали фрагменты, несущие ацетоксипропильную группу. Возможные причины этого, а также неожиданно высокая интенсивность фрагментов m/e 101 и 375 будут рассмотрены в следующих публикациях.

Более характеристичными оказались масс-спектры перметилированных производных (XIVa) и (XIVb), которые содержали пики всех ожидаемых первичных фрагментов, указанных на схеме 2, в том числе достаточно интенсивные пики ионов, в состав которых входит метоксипропильная группа (m/e 73, 103, 147, 191).

Как уже отмечалось в начале статьи, все существующие методы получения гликолактиловых кислот применимы лишь к производным сахаров, устойчивым к действию сильных оснований, что ограничивает использование этих методов. В связи с этим мы попытались применить иной подход к синтезу гликолактиловых кислот, не предъявляющий столь жестких требований к защитным группам. Сравнительно недавно было показано, что алкилирование НО-групп в молекулах частично ацилированных сахаров можно осуществить при помощи диазоалканов в присутствии кислот Льюиса без миграции ацильных групп [12]. Мы исследовали применимость этого способа для синтеза гликолактиловых кислот. Исходными соединениями служили легко доступная 1,2,3,4-тетра-О-ацетил- α,β -D-глюкопираноза (VI) [13] и метиловый эфир α -диазопропионовой кислоты, который получали из метилового эфира D, L-аланина по аналогии с [14].

При взаимодействии тетраацетата (VI) с метиловым эфиром α -диазопропионовой кислоты в присутствии эфирата трехфтористого бора выделили смесь ацетатов (VIIIa) и (VIIIб) с суммарным выходом 24%. Метод ГЖХ показывает присутствие α - и β -форм в соотношении 1:1 (табл. 3). В спектре ПМР аномерный протон проявляется в виде двух дублетов при 5,75 м.д. ($J_{1,2}$ 7 Гц) и 6,40 м.д. ($J_{1,2}$ 2 Гц) при соотношении площадей 1:1, масс-спектр смеси ацетатов (VIIIa,б) идентичен масс-спектрам индивидуальных изомеров. При их омылении получена смесь гликолактиловых кислот (VIIa, б), неотличимая при БХ в трех системах растворителей от образцов (*S*)- и (*R*)-изомеров. Так как нам до сих пор не удалось найти способа разделения (*R*)- и (*S*)-6-*O*-*D*-глюколактиловых кислот, оценить относительные количества стереоизомеров в смеси не удалось.

Таким образом, мы показали принципиальную возможность синтеза гликолактиловых кислот при помощи эфиров α -диазопропионовой кислоты в присутствии кислот Льюиса. Способ может иметь значение для синтеза гликолактиловых кислот в тех случаях, когда разделение (*R*)- и (*S*)-изомеров достигается относительно просто, как это известно, например, для случая 3α -рамнолактиловых [15], 4-*O*-*D*-глюколактиловых [16] или мурамовой и изомурамовой кислот [17].

Экспериментальная часть

ГЖХ выполнена на приборе «Pye Unicam», серия 104 (Англия), колонка А: 0,4×90 см, 3% ECNSS-M на газхроме Q (100–120 меш); колонка Б: 0,4×90 см, 3% SE-30 на хромосорбе W; скорость газа-носителя (азот) 30 мл/мин. Хроматомасс-спектрометрия выполнена на приборе «Varian MAT III, Gnom» (США), колонка 3% SE-30 на хромосорбе W.

Спектры ПМР получены на приборе «Tesla» BS 497 (ЧССР), спектры ^{13}C -ЯМР — на приборе «Brucker WP-60» (ФРГ), масс-спектры — на приборе «Varian MAT CN6» (США) с прямым вводом пробы.

Вещества для съемки ЯМР-спектров растворяли в CDCl_3 или D_2O , внутренний стандарт Me_4Si или MeOH .

Удельное вращение определено на поляриметре «Perkin-Elmer 141» (Швеция).

1,2-*O*-Изопропилиден-6-*O*-тозил- α -*D*-глюкофураноза (V). К раствору 132 мг *1,2*-*O*-изопропилиден- α -*D*-глюкофуранозы в 6 мл пиридина добавляли 125 мг *n*-толуолсульфохлорида в 4,2 мл пиридина при -40°C , перемешивали 1 ч при -20°C и выдерживали 12 ч при -5°C . Раствор упаривали, остаток растворяли в 20 мл хлороформа, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте хлороформ — ацетон. Выход 131 мг (79,6%), R_f 0,60 (ТСХ, бензол — эфир, 1:1).

1,2,3,5-Ди-*O*-изопропилиден-6-*O*-тозил- α -*D*-глюкофураноза (II). К раствору 910 мг соединения (V) в 25 мл абс. ацетона добавляли при 0°C 0,8 мл конц. H_2SO_4 и оставляли на 24 ч. Раствор нейтрализовали газообразным аммиаком при 0°C , фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте бензол — эфир. Выход 590 мг (59%), т.пл. $83-85^\circ\text{C}$ (эфир — петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20} +22,4^\circ$ (*c* 2; хлороформ). Лит. данные [3]: т.пл. 87°C , $[\alpha]_D^{20} +27,1^\circ$ (*c* 4; хлороформ); R_f 0,80 (бензол — эфир, 9:1). Масс-спектр, m/e (интенсивность, %): 414 (2), 399 (45), 357 (10), 341 (5), 327 (50), 314 (25), 299 (5), 281 (3), 242 (7), 239 (5), 155 (43), 113 (100), 100 (30), 91 (95). Найдено, %: С 55,25; Н 6,35; S 7,51. $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}$. Вычислено, %: С 55,70; Н 6,28; S 7,73.

1,2,3,5-Ди-*O*-изопропилиден- α -*D*-глюкофураноза (I). К раствору 400 мг соединения (II) в 25 мл метанола добавляли 2,5 мл воды и 1,5 г (3%) амальгамы натрия, реакционную смесь перемешивали при 20°C , контролируя ход реакции с помощью ТСХ. Остатки ртути удаляли, добавляли 50 мл воды, водный раствор экстрагировали хлороформом и экстракт упаривали. Остаток хроматографировали на колонке в градиенте хлороформ —

ацетон. Выход 276 мг (98%), масло, $[\alpha]_D^{20} +37,7^\circ$ (с 2; хлороформ). Лит. данные [19]: $[\alpha]_D^{20} +40,7^\circ$ (с 4,01; хлороформ). Масс-спектр, m/e (интенсивность, %): 260 (1), 245 (13), 229 (3), 200 (2), 171 (5), 142 (18), 129 (18), 127 (8), 113 (100), 100 (13), 85 (20).

1,2,3,5-Ди-О-изопропилиден-6-О-[(R)-I'-(метоксикарбонил)этил]- α -D-глюкофураноза (IIIб). К раствору 260 мг соединения (I) в 10 мл абс. диоксана прибавляли 500 мл чистого гидрида натрия и перемешивали 1 ч при 90° С в атмосфере азота, охлаждали до 65° С и добавляли раствор 950 мг (S)-2-хлорпропионовой кислоты ($[\alpha]_D^{20} -17,0^\circ$) в 5 мл абс. диоксана. Через 1,5 ч прибавляли 1 г гидрида натрия и перемешивали еще 16 ч при 65° С. После охлаждения гидрид натрия разлагали водой (10 мл), нейтрализовали сначала HCl и потом смолой КУ-2 (H⁺), вещество экстрагировали хлороформом, объединенные экстракты упаривали и остаток обрабатывали избытком раствора диазометана в хлористом метиле до сохранения желто-зеленого цвета. Остаток после удаления растворителя хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте бензол — эфир. Выход 285 мг (82%), масло, $[\alpha]_D^{20} +46^\circ$ (с 0,75; хлороформ). ГЖХ (колонка Б, 150° С): 12,4 мин. Масс-спектр, m/e (интенсивность, %): 346 (1), 331 (12), 287 (9), 259 (10), 242 (6), 229 (12), 188 (8), 171 (13), 159 (6), 147 (16), 129 (20), 127 (12), 113 (100), 100 (16), 87 (20). ПМР (δ , м.д.): 1,32—1,46 (15H, 5CH₃); 3,70м (5H, OCH₃, H6, H6'); 3,87—4,48м (4H, H2', H3, H4, H5); 4,57д (1H, H2, $J_{1,2}$ 4 Гц), 5,98д (1H, H1). ¹³C-ЯМР (δ , м.д.): 18,5; 24,1; 26,7 и 27,2 (CH₃-группы); 51,8 (OCH₃), 70,5—84,2 (C2, C3, C4, C5, C6 и C2'), 100,9; 106,45 (C1), 112,2; 173,4 (CO).

1,2,3,5-Ди-О-изопропилиден-6-О-[(S)-I'-(метоксикарбонил)этил]- α -D-глюкофураноза (IIIа). Аналогично предыдущему опыту из 260 мг диизопронилиденового производного (I) и 950 мг (R)-2-хлорпропионовой кислоты ($[\alpha]_D^{20} +15,43^\circ$) получили после хроматографической очистки 350 мг (87%), т. пл. 66—67° С (из смеси эфир — петролейный эфир), $[\alpha]_D^{20} -6,5^\circ$ (с 2; хлороформ), ГЖХ (колонка Б, 150° С): 12, 4 мин. Масс-спектр, m/e (интенсивность, %): 346 (1), 331 (9), 287 (7), 259 (8), 242 (3), 229 (8), 188 (5), 171 (10), 159 (4), 147 (13), 129 (14), 127 (8), 113 (100), 100 (13), 87 (15). ПМР (δ , м.д.): 1,34—1,48 (15H; 5CH₃); 3,73м (5H; OCH₃, H6, H6'), 3,86—4,46м (4H; H2', H3, H4, H5); 4,60д (1H, H2, $J_{1,2}$ 4 Гц); 5,97д (1H, H1). ¹³C-ЯМР (δ , м.д.): 18,6; 24,0; 24,1; 26,6 и 27,1 (CH₃-группы); 51,9 (CH₃O); 70,85—84,1 (C2, C3, C4, C5, C6 и C2'), 100,95; 106,5 (C1); 112,3; 173,7 (CO). Найдено, %: С 55,40; Н 7,65. С₁₆H₂₆O₈. Вычислено, %: С 55,50; Н 7,50.

6-О-[(S)-I'-карбоксиэтил]-D-глюкоза (VIIа). Обрабатывали 34,6 мг вещества (IIIа) 10 мл 2 н. NaOH при перемешивании (15 ч, 20° С), добавляли катионит КУ-2 [H⁺], фильтровали и фильтрат упаривали. К остатку прибавляли 5 мл 90% трифторуксусной кислоты при 20° С, через 1 ч реакционную смесь упаривали, остаток сушили в вакууме над P₂O₅ и КОН. Выход 24 мг (95%), $[\alpha]_D^{20} +10,0^\circ$ (с 0,3, рН 9,0; вода). ¹³C-ЯМР (δ , м.д.): 19,0 [CH₃(C8 α , β)], 70,4 (C6 α , β), 71,0 (C4 α , β), 71,8 (C5 α), 72,7 (C2 α), 74,0 (C3 α), 75,4 (C2 β), 76,1 (C7 α , β), 77,0 (C3 β), 93,4 (C1 α), 97,3 (C1 β), 178 [COOH(C9 α , β)].

6-О-[(R)-I'-карбоксиэтил]-D-глюкоза (VIIб). Аналогично предыдущему опыту из 34,6 мг вещества (IIIб) получали 23,5 мг (93%) глюколактоновой кислоты (VIIб), $[\alpha]_D^{20} +62,8^\circ$ (с 0,3, рН 9,0; вода). ¹³C-ЯМР (δ , м.д.): 18,9 (C8 α и β); 70,1 (C6 α), 70,3 (C6 β), 70,9 (C4 α , β), 71,5 (C5 α), 72,7 (C2 α), 74 (C3 α), 75,4 (C2 β), 76,1 (C5 β), 76,3 (C7 β), 76,4 (C7 β), 76,9 (C3 β), 93,3 (C1 α), 97,2 (C1 β), 178,5 [COOH(C9 α , β)].

1,2,3,4-Тетра-О-ацетил-6-О-[(R)- и (S)-I'-(метоксикарбонил)этил]-D-глюкопираноза (VIIIб), (VIIIа). К раствору 20 мг вещества (VIIб) [или (VIIа)] в 4 мл уксусного ангидрида прибавляли 20 мг сухого ацетата натрия, ампулу запаивали и выдерживали при 120° С 30 мин. Затем уксусный ангидрид отгоняли, остаток обрабатывали 10 мл воды и вещество

экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты упаривали, к остатку приливали избыток раствора диазометана в хлористом метиле до сохранения желто-зеленого цвета. Смесь α - и β -изомеров хроматографировали на силикагеле в градиенте бензол — эфир. (VIIa): $[\alpha]_D^{20} +17,25^\circ$ (*c* 2, хлороформ), R_f 0,78 (ТСХ, хлороформ — ацетон, 9 : 1); масс-спектр, m/e (интенсивность, %): 375 (10), 331 (54), 315 (12), 271 (10), 255 (6), 243 (25), 229 (24), 213 (40), 201 (20), 169 (100), 157 (45), 127 (90), 109 (95). (VIIIb): $[\alpha]_D^{20} +147,5^\circ$ (*c* 0,8, хлороформ), R_f 0,78 (ТСХ, хлороформ — ацетон, 9 : 1); масс-спектр, m/e (интенсивность, %): 375 (26), 331 (51), 315 (11), 271 (5), 255 (5), 243 (19), 229 (14), 213 (32), 201 (15), 169 (100), 157 (33), 127 (50), 109 (96).

1,2,3,4-Тетра-О-метил-6-О-[(R)- и (S)-I'-(метоксикарбонил)этил]-D-глюкопираноза (IXб), (IXа). К раствору 5 мг вещества (VIIb) [или (VIIa)] в 1 мл диметилсульфоксида прибавляли 5 мл раствора, содержащего избыток диметилсульфоната натрия (30 мин, 20° С), затем при охлаждении (0° С) 1 мл CH_3I . Через 3 ч перемешивания при 20° С реакционную смесь обрабатывали 10 мл воды и вещество экстрагировали хлороформом, объединенные экстракты упаривали. ГЖХ (колонка А, 140° С), время удерживания для α - и β -изомеров (IXб) 8,5 и 9,2 мин. (IXа) — 8,5 и 9,2 мин. Масс-спектр, m/e (интенсивность, %): (IXа) — 263 (2), 221 (2), 205 (8), 199 (1), 173 (6), 145 (4), 143 (4), 131 (6), 129 (8), 117 (5), 111 (4), 101 (80), 88 (>100), 75 (100), 73 (28); (IXб) — 263 (2), 221 (4), 205 (7), 199 (1), 173 (6), 145 (3), 143 (3), 131 (3), 129 (6), 117 (3), 111 (2), 101 (43), 88 (65), 75 (100), 73 (20).

1,2,3,4,5-Пента-О-ацетил-6-О-[(S)-I'-(метоксикарбонил)этил]-D-сорбит (XII). К раствору 5 мг тетраацетата (VIIa) в 1 мл воды добавляли 50 мг боргидрида натрия и выдерживали 24 ч, обрабатывали катионитом КУ-2 [H⁺], фильтровали, фильтрат упаривали с метанолом и сушили в вакууме над P_2O_5 при 60° С. Ацетилирование и последующее метилирование проводили в вышеописанных условиях. ГЖХ (колонка А, 140° С): 14,8 мин. Масс-спектр, m/e (интенсивность, %): 375 (5), 319 (1), 301 (5), 289 (3), 273 (4), 259 (7), 229 (5), 217 (21), 187 (36), 175 (10), 171 (11), 157 (19), 155 (6), 145 (67), 115 (100), 103 (44), 85 (43).

1,2,3,4,5-Пента-О-метил-6-О-[(S)- и (R)-I'-ацетоксиметилэтил]- и 1,2,3,4,5-пента-О-ацетил-6-О-[S- и (R)-I'-ацетоксиметилэтил]-D-сорбит. Гидролизовали 5 мг S- (IIIa) или R-изомера (IIIb) раствором трифторуксусной кислоты в вышеописанных условиях. К остатку добавляли 1 мл воды, 2 н. NaOH до pH 9 и 50 мг боргидрида натрия, выдерживали 24 ч, обрабатывали, ацетилировали и этерифицировали диазометаном или метилировали, как описано выше.

Метилированный полиол. ГЖХ (колонка А, 140° С): 5 мин. Масс-спектр, m/e (интенсивность, %): S-изомер — 279 (3), 247 (1), 235 (4), 221 (3), 215 (2), 203 (13), 191 (3), 189 (5), 177 (16), 171 (5), 159 (26), 157 (8), 147 (26), 145 (33), 133 (25), 131 (7), 115 (9), 103 (36), 101 (98), 89 (73), 73 (100); R-изомер — 279 (3), 247 (2), 235 (6), 221 (5), 215 (2), 203 (16), 191 (3), 189 (5), 177 (16), 171 (5), 159 (12), 157 (8), 147 (26), 145 (33), 133 (25), 131 (7), 115 (9), 103 (27), 101 (70), 89 (60), 73 (100).

Ацетилированный полиол. ГЖХ (колонка А, 140° С): 7,38 мин. Масс-спектр, m/e (интенсивность, %): R-изомер — 494 (0,5), 419 (0,1), 375 (47), 333 (10), 317 (7), 273 (23), 259 (5), 245 (6), 233 (4), 231 (6), 215 (7), 213 (6), 173 (5), 171 (7), 153 (42), 115 (37), 111 (24), 101 (100); S-изомер — 494 (0,1), 419 (6), 375 (57), 333 (6), 317 (4), 273 (17), 259 (4), 245 (4), 233 (3), 231 (6), 215 (6), 213 (8), 173 (6), 171 (8), 153 (53), 115 (33), 111 (20), 101 (100).

[I-²H]-1,2,3,4,5-пента-О-ацетил-6-О-[(S) - I' - ацетоксидейтерометилэтил]-D-сорбит (XIIIa-3D). Гидролизовали 1 мг (S)-изомера (IIIa) трифторуксусной кислотой, остаток растворяли в 1 мл воды, добавляли 2 н. NaOH до pH 9 и 3 мг бордейтерида натрия, обрабатывали и ацетилирова-

ли как описано выше. Масс-спектр, m/e (интенсивность, %): 376 (28), 334 (3), 318 (4), 274 (20), 260 (1), 232 (3), 217 (3), 214 (10), 172 (5), 171 (5), 154 (60), 146 (13), 115 (22), 112 (26), 103 (100), 102 (28).

Метилловый эфир α -дiazопропионовой кислоты. К раствору 1,03 г метилового эфира *D,L*-аланина в 500 мл хлористого метилена прибавляли 1,18 г уксусной кислоты и при кипении за 1 ч — 14 г изоамилнитрита, нагревание продолжали 6 ч, добавляя изоамилнитрит до отрицательной реакции с нингидрином. Реакционную смесь промывали последовательно холодной водой, 0,5 н. H_2SO_4 , снова водой, $NaHCO_3$ и опять водой, сушили сульфатом натрия и упаривали хлористый метилен при $10^\circ C$. Остаток хроматографировали на Al_2O_3 , элюируя вещество пентаном. Нужную фракцию определяли по зеленому цвету, отсутствие изоамилового спирта контролировали ГЖХ.

1,2,3,4-Тetra-O-ацетил-6-O-[(R,S)-1'-(метоксикарбонил)этил]-D-глюкопираноза (VIIa, б). К раствору 412 мг 1,2,3,4-тетра-O-ацетил- α , β -D-глюкопиранозы (VI) в 50 мл абс. хлористого метилена добавляли 114 мг метилового эфира α -дiazопропионовой кислоты и 0,02 мл эфирата трехфтористого бора, выдерживали 24 ч при $10^\circ C$, затем прибавляли несколько капель триэтиламина и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле в системе бензол — эфир. Выход смесей (VIIa, б) 240 мг (24%). ГЖХ-анализ см. в табл. 3. R_f 0,78 (ТСХ, хлороформ — ацетон, 9 : 1); масс-спектр, m/e (интенсивность, %): 375 (6), 331 (47), 315 (4), 271 (11), 255 (5), 243 (18), 239 (10), 213 (12), 201 (11), 169 (100), 157 (24), 127 (33), 109 (68).

6-O-[(R,S)-1'-карбоксиил]-D-глюкоза (VIIa, б). Омыляли 5 мг вещества (VIIa, б) 2 н. метанольным $MeONa$ 12 ч при $20^\circ C$, добавляли 5 мл воды и выдерживали 12 ч при $20^\circ C$, обрабатывали катионитом КУ-2 [H^+], фильтровали и упаривали. Результаты хроматографии на бумаге и углеводном анализаторе см. в табл. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочетков Н. К., Дмитриев Б. А., Бакиновский Л. В., Львов В. Л. (1975) Биоорганическая химия, 1, 1238—1240.
2. Чижов О. С. (1980) Успехи биол. химии, 20, 113—127.
3. Ohle H., Vargha Z. (1929) Chem. Ber., 62, 2425—2434.
4. Методы химии углеводов (1967) с. 162, «Мир», М.
5. Sinay P., Halford M. D. A., Choudhury M. S., Gross P. H., Jeanloz R. W. (1972) J. Biol. Chem., 247, 391—397.
6. Usui T., Jamaoka N., Matsuda K., Tusimura K., Sugiyama H., Sato S. (1973) J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 2425—2432.
7. Кочетков Н. К., Бочков А. Ф., Дмитриев Б. А., Усов А. И., Чижов О. С., Шибачев В. Н. (1967) Химия углеводов, с. 32, «Химия», М.
8. Bieman K., De Jongh D. C., Schnees N. K. (1963) J. Amer. Chem. Soc., 83, 1763—1771.
9. Chizhov O. S., Foster A. B., Jarman M., Westwood J. H. (1972) Carbohydr. Res., 22, 37—42.
10. Nakomori S. (1964) J. Biochem., 55, 205—208.
11. Чижов О. С., Отт А. Я. (1978) Успехи биол. химии, 19, 151—183.
12. Mastronardi I. O., Filematti S. M., Deferrari J. O., Gross E. G. (1966) Carbohydr. Res., 3, 177—183.
13. Методы химии углеводов (1967) с. 177, «Мир», М.
14. Takamura N., Mizoguchi T., Koga K., Jamada S. (1975) Tetrahedron, 31, 227—230.
15. Kochetkov N. K., Dmitriev B. A., Backinovsky L. V. (1976) Carbohydr. Res., 51, 229—237.
16. Kochetkov N. K., Dmitriev B. A., Lvov V. L. (1977) Carbohydr. Res., 54, 253—259.
17. Matsushima Y., Park J. T. (1962) J. Org. Chem., 27, 3581—3583.
18. Петров К. А., Нифантьев Э. Е., Щеголев А. А., Терехов В. Г. (1964) Ж. общ. химии, 34, 1459—1462.
19. Lee C. H. (1972) Carbohydr. Res., 22, 230—232.

Поступила в редакцию
27.11.1980

GLUCOLACTYLIC ACIDS. I. SYNTHESIS
OF 6-O-[(*S*)-1'-CARBOXYETHYL]-*D*-GLUCOSE AND ITS (*R*)-ISOMER

OROZCO L. R., CHIZHOV O. S.

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

The synthesis of 6-O-[(*S*)-1-carboxyethyl]-*D*-glucose and its (*R*)-isomer is described. These compounds are obtained by alkylation of 1,2; 3,5-di-O-isopropylidene-*D*-glucofuranose with (*R*)- or (*S*)-2-chloropropionic acids, respectively, followed by hydrolysis of the protecting groups. The reaction product of methyl α -diazopropionate with α,β -1,2,3,4-tetra-O-acetyl-*D*-glucose gave after alkaline hydrolysis the mixture of (*S*)- and (*R*)-diastereomers of 6-O-[1'-carboxyethyl]-*D*-glucose.
