

О СПОСОБАХ ПРЕВРАЩЕНИЯ УГЛЕВОДОВ  
В КАРБОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

*Г. Н. Дорофеенко и Ю. А. Жданов*

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение . . . . .	1197
2. Термическая карбоциклизация углеводов . . . . .	1198
3. Биосинтез алициклических и ароматических соединений из углеводов . . . . .	1199
4. Химические методы превращения углеводов в карбоциклические соединения	1203

1. ВВЕДЕНИЕ

Среди разнообразных превращений углеводов важное место занимают процессы, связанные с перестройкой углеродного скелета моносахаридов. Изменения, происходящие в углеродной цепи углеводов, различаются по своему характеру и могут быть сведены к трем основным типам реакций.

К первому типу относятся реакции изомеризации и перегруппировки углеродной цепи, приводящие к образованию соединений с разветвленной цепью углеродных атомов, например, сахариновых, изо- и парасахариновых кислот.

Реакции второго типа включают в себя различные процессы, приводящие к изменению числа углеродных атомов в молекулах углеводов. К ним относятся хорошо изученные методы удлинения углеродной цепи сахаров посредством конденсационной надстройки молекулы по альдегидной группе, металлоорганические, каталитические и конденсационные методы синтеза углеродзамещенных углеводов с алифатическими, ароматическими и некоторыми гетероциклическими агликонами<sup>1,2</sup>, а также многочисленные способы расщепления цепи углеродных атомов на меньшие осколки.

Большой теоретический и практический интерес представляют слабо освещаемые в мировой химической литературе реакции третьего типа, которые заключаются в том, что углеродный скелет молекул моносахаридов или их производных замыкается в цикл, образуя различные соединения карбоциклического и гетероциклического ряда.

Природные моносахариды и их производные, содержащие 5—6 углеродных атомов, ввиду явной тенденции к образованию циклических соединений, под влиянием энзиматических систем живых организмов или посредством химических воздействий легко превращаются в одно- и многоатомные фенолы и другие соединения с ядром фурана, пирана, пиррола, имидазола и др.

Тенденция углеводов к циклизации с образованием веществ карбоциклической природы имеет исключительно важное значение для выяснения роли сахаров в процессах биосинтеза разнообразных циклических (и прежде всего ароматических) соединений в растениях и живых организмах. Новые экспериментальные подтверждения получает развивающаяся в последнее время концепция, согласно которой углеводы являются наиболее вероятными предшественниками в биосинтезе ароматического ядра, входящего в состав исключительно важных для нормальной жизнедеятельности растительных и живых организмов соединений: фе-

нолов и фенолгликозидов, оксикислот, дубильных веществ, катехинов и аминокислот.

Результаты исследований последних лет доказали принципиальную возможность превращения углеводов химическими методами в соединения ароматического и гидроароматического ряда.

Реакции циклизации находят применение для получения многих гетероциклических соединений. Общеизвестно превращение углеводов под влиянием разбавленных кислот в фурфурол<sup>3</sup>. Углеводы и их производные используются в лабораторной практике для препаративного получения многих соединений класса фурана<sup>4, 5</sup>, пирана<sup>6, 7</sup>, пиррола<sup>8, 9</sup> и имидазола<sup>10, 11</sup>. Имеются данные о возможности синтеза из углеводов производных тиофена<sup>12</sup>, пиридина<sup>13</sup> и пиразина<sup>14</sup>.

В то время как вопрос о получении гетероциклических соединений из моносахаридов и их производных представлен, хотя и не полно в обзорной химической литературе<sup>3-9</sup>, данные о химических методах синтеза карбоциклических соединений из углеводов в значительной степени разрознены. Отдельные сведения о превращениях такого рода содержатся в монографии Михеля<sup>15</sup> и более подробно изложены в малодоступной статье Данси и Брокка<sup>16</sup>.

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщить и систематизировать накопившиеся в литературе данные о карбоциклизации углеродной цепи углеводов, учитывая, что этот материал представляет несомненный интерес для синтетической органической химии, химии природных соединений и биохимии.

## 2. ТЕРМИЧЕСКАЯ КАРБОЦИКЛИЗАЦИЯ УГЛЕВОДОВ

Вопрос о термическом разложении углеводов и особенно целлюлозы нашел подробное освещение в химической литературе, ввиду использования этого процесса в промышленности<sup>17-20</sup>.

Известно, что при сухой перегонке целлюлозы образуется сложная смесь, состоящая из газообразных, жидких и твердых (уголь), продуктов. В составе жидких продуктов термического разложения целлюлозы, состоящих из водного отгона и смолы, в небольшом количестве содержится муравьиная и уксусная кислоты, ацетон, а также обнаружены формальдегид, метилглиоксаль, фурфурол, 5-оксиметилфурфурол, дигидро- и тетраметилфураны, малютол, γ-валеролактон, фенол, следы толуола и многих других веществ.

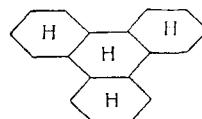
Особый интерес представляет выделение из отгона ароматических веществ (толуола, фенола<sup>21</sup>, крезолов<sup>22</sup> и др.), содержание которых в целлюлозном дегте достигает 2—4%.

Смит и Говард<sup>23</sup>, проведя окисление и декарбоксилирование жидкой фракции, полученной при термическом разложении целлюлозы, выделили бензол и дифенил. Полученные данные свидетельствуют о наличии в продуктах пиролиза различных алкильных гомологов бензола и дифенила.

Интересно, что восстановление целлюлозы при повышенной температуре также приводит к циклизации углеродной цепи с образованием соединений ароматического и алициклического ряда. Гидрирование целлюлозы водородом в присутствии никелевого катализатора при 400—440° протекает с образованием газообразных и жидких продуктов, выделенных в виде дегтя с выходом 23%. Главной составной частью дегтя является кислородсодержащее жидкое вещество неустановленного строения, а выход фенола составляет 2%<sup>24</sup>.

Как показали Вильштеттер и Кальб<sup>25</sup>, при восстановлении ксилозы, глюкозы и целлюлозы фосфором и йодистоводородной кислотой в запаянных трубках при 250°, образуется смесь жидких и твердых углеводородов среднего состава СН<sub>1,6</sub> с молекулярным весом, изменяющимся

в пределах от 167 до 842. Шраут<sup>26</sup>, подробно исследовав основную фракцию углеводородов Вильштеттера, доказал ее идентичность с пергидро-9,10-бензофенантреном  $C_{18}H_{30}$ :



Весьма показательно, что в состав смоляных кислот, бурых углей и торфа входят вещества (например, абнетиновая кислога, фихтелит и др.), обладающие структурным скелетом пергидрофенантрена. Не исключена возможность, что эти вещества являются продуктами глубоких химических превращений углеводов различных растительных остатков, живших в отдаленные геологические эпохи.

В литературе приведены и другие многочисленные данные о выделении ароматических соединений из продуктов термического расщепления углеводов. Все эти факты несомненно свидетельствуют о том, что в процессе пирогенетического расщепления происходит циклизация ациклических углеводных соединений в вещества карбоциклического характера.

Имеются предположения, что образование ароматических соединений при пиролизе углеводов происходит в результате каталитического воздействия раскаленного угля, золы и стенок реторт на моносахариды целлюлозы или продукты их расщепления<sup>19</sup>.

### 3. БИОСИНТЕЗ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ УГЛЕВОДОВ

По мнению Шорыгина и Шорыгиной<sup>27</sup>, в живых организмах и растениях происходят постоянные превращения углеводов, этих первичных продуктов ассимиляции углекислоты воздуха, в разнообразные циклические соединения, широко представленные в растительном мире: смолы, терпены, душистые вещества, танины, красители, стерины и т. д. Авторы считают, что генетическая связь этих циклических соединений с углеводами очевидна — все они образуются в организме растения в результате биохимических превращений углеводов, вероятно, через серию промежуточных процессов.

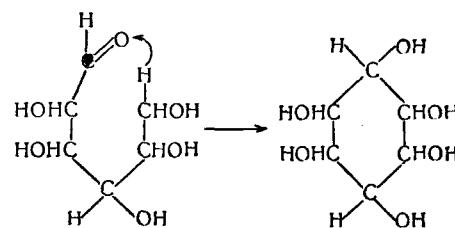
В последнее время широкое распространение в биохимии получили две основных концепции биосинтеза ароматического ядра. Согласно первой из них, основными предшественниками циклических соединений в растениях и живых организмах являются ациклические соединения с шестью углеродными атомами в молекуле (вероятнее всего глюкоза или другие вещества углеводного характера), которые путем замыкания цикла превращаются в производные циклогексана (инозит, кверцит и т. д.), дегидратирующиеся далее в полифенолы и фенолы. Другая концепция предполагает наличие других исходных соединений (возможно седогентулозы и других высших сахаров) с более длинной углеродной цепочкой, циклизация которых приводит к разнообразным ароматическим соединениям с боковой цепью различной длины.

Не исключено, что обе эти концепции правильно отражают сущность биогенеза ароматического ядра и не противоречат одна другой. Подтверждением этому является огромное многообразие различных форм ароматических веществ, выделенных из природных объектов, которые, вероятно, образовались из нескольких типов ациклических предшественников.

Обе эти теории уже получили экспериментальное подтверждение и начинают широко освещаться на страницах ряда современных монографий<sup>28–32</sup> и обзорных статей<sup>33, 34</sup>.

Благодаря трудам советских ученых А. Н. Баха, А. И. Опарина, А. Л. Курсанова и других была выяснена сущность многих биохимических процессов, протекающих в чайном растении и успешно разрешается вопрос о путях превращения углеводов в ароматические соединения и дубильные вещества.

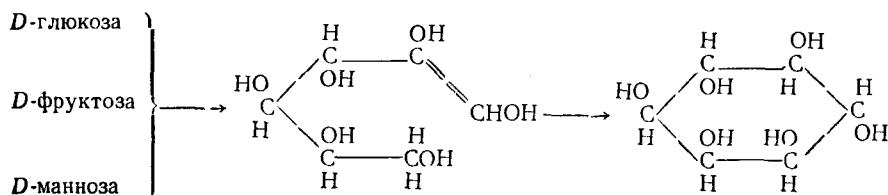
В последние годы А. Л. Курсанов с сотрудниками развивают теорию, подкрепленную убедительными экспериментальными данными, согласно которой первым продуктом превращения углеводов в чайном листе является мезо-инозит, образующийся из гексоз при замыкании цикла по типу реакции альдольной конденсации<sup>31, 36, 37</sup>:



Мезо-инозит в свободном и связанном виде широко представлен в растительном и животном мире и встречается почти во всех тканях растений и живых организмов. У животных мезо-инозит обнаружен в мышцах, почках, печени, веществе мозга (в виде кефалинфосфолицида) и других органах.

В растениях мезо-инозит встречается в свободном состоянии и в виде гексафосфорнокислого эфира — фитина, впервые обнаруженного Палладиным<sup>35</sup> в зернах злаков. Обращает на себя внимание высокое содержание инозита в отрубях, апельсинах, персиках, землянике, капусте, томатах, моркови, листьях чая. Установлено что мезо-инозит является ростовым фактором для некоторых культурных рас дрожжей, обладает витаминной активностью для мышей и стимулирует микробиологический синтез ряда витаминов (например, биотина).

Курсанов с сотрудниками обнаружили<sup>36, 37</sup>, что в листьях чая может быть экспериментально вызван синтез инозита при введении в ткани глюкозы, сахарозы и некоторых глюкозидов. Количество мезо-инозита в листьях чая при инъекции глюкозы возрастает в течение часа на 10—12%. С такой же скоростью происходит образование мезо-инозита из фруктозы и маннозы, которые близки к глюкозе по своей пространственной конфигурации и имеют общую с ней енольную форму. Сахара иной конфигурации (галактоза, рамноза, арабиноза), оксальдегиды (гликоловый и глицериновый) и пировиноградная кислота не превращаются в листьях чая в мезо-инозит или другие формы инозита. Эти факты позволяют сделать вывод о том, что данный процесс является специфическим: он зависит от стереохимической конфигурации сахара и проходит через стадию образования енольной формы, общей для D-глюкозы, D-фруктозы, D-маннозы.



На основании экспериментальных данных<sup>36, 37</sup>, было выяснено, что синтез мезо-инозита при введении некоторых  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкозидов осуще-

ствляется в несколько раз быстрее, чем при инъекции глюкозы. К числу соединений, способных относительно быстро превращаться в чайном листе в инозит, относятся сахароза, глюкозо-1-фосфат, а также встречающиеся в растениях глюкозиды — арбутин и салигенин.

Эти факты позволили высказать предположение о том, что процессу циклизации углеводов в инозит предшествует активация гексозы путем образования глюкозидной связи, облегчающей замыкание цикла<sup>31</sup>.

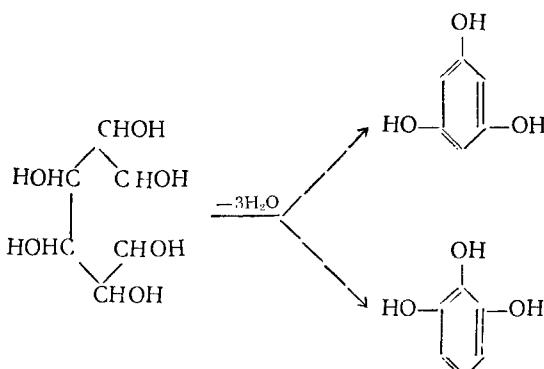
Реакция карбоциклизации углеводов в растениях относится к типу ферментативных процессов; осуществить синтез мезо-инозита в одну стадию при помощи химических методов до сих пор не удалось.

Действительно, в 1944 г. из *Lactica virosa* L. удалось выделить фермент циклазу, способствующий превращению глюкозы в инозит<sup>38</sup>. При выдерживании 2%-ного водного раствора глюкозы при 37° (рН 5,8) в присутствии циклазы наблюдалось образование небольших количеств мезо-инозита.

Дальнейшие подробные исследования биохимических превращений сахаров в листьях чая показали, что с синтезом инозита тесно связан процесс накопления полифенолов и дубильных веществ. Чем энергичнее протекает процесс биосинтеза мезо-инозита из того или иного предшественника, тем большее количество полифенолов (флороглюцина и пирогаллола) продуцируется в чайном растении<sup>39, 40</sup>.

Как и следовало ожидать, синтез флороглюцина в чайном листе наиболее легко происходит при инъекции мезо-инозита, введение же веществ, непригодных для биосинтеза инозита, не вызывает также образования полифенолов<sup>40</sup>.

На основании этих опытов Курсанов делает вывод о том, что полифенолы образуются в чайном растении из инозита, который, в свою очередь, продуцируется из углеводов при циклизации углеродной цепи по реакции альдольной конденсации. При дегидратации инозита отщепляются три молекулы воды и образуются трехатомные фенолы: пирогаллол и флороглюцин<sup>31, 40</sup>:



Интересные результаты, подтверждающие теорию Курсанова, были получены в работе Ника, который обнаружил, что погружение половиков листьев горлеца в растворы глюкозы и сахарозы вызывает интенсивное образование дубильных веществ<sup>41</sup>.

Первое сообщение о биосинтезе инозита в живом организме было сделано Нидхэмом<sup>42</sup> в 1924 г. Новые доказательства возможности превращения глюкозы в инозит непосредственно в живых организмах получены совсем недавно методом меченых атомов.

Глюкоза, меченная С<sup>14</sup>, вводится внутрь брюшной полости мышей<sup>43</sup>. Через некоторое время подопытных животных убивают, а из их печени и других тканей выделяют мезо-инозит, меченный С<sup>14</sup>, который очищают

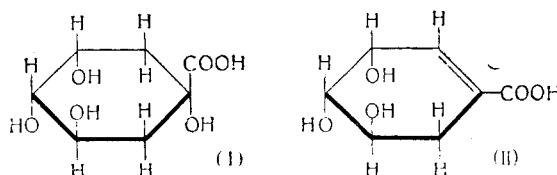
посредством перекристаллизации и хроматографии на бумаге. Содержание инозита в тканях мышей составляет, по данным авторов<sup>43</sup>, от 0,08 до 1,8 мг на 1 г живого веса.

Аналогичные результаты были получены при введении меченной C<sup>14</sup> глюкозы внутрь скорлупы куриного зародыша, причем радиоактивный инозит был обнаружен уже через 64 часа после инъекции.

Рядом экспериментальных работ<sup>44, 45</sup> был установлен обратимый характер биосинтеза инозита из углеводов. Так, при введении мышам мезо-инозита, дейтерированного в положение 2, выделенная из мочи глюкоза была мечена преимущественно в положение 6<sup>44</sup>. При помощи меченого дейтерием инозита было установлено, что через 24 часа после инъекции мышам примерно 7% инозита превращается в глюкозу<sup>45</sup>.

Недавно появились сообщения о выделении из почечного экстракта мышей энзиматической системы, превращающей инозит в D,L-глюкуроновую кислоту<sup>46, 47</sup>.

Как показали результаты исследований последних лет, исключительно важная роль в биосинтезе ароматических соединений из углеводов принадлежит хинной (I) и шикимовой (II) кислотам, занимающим промежуточное место в биохимических процессах ароматизации углеводов и циклитов. Обе кислоты имеют широкое распространение в растительном мире, обнаружены в составе микробов и других живых организмов<sup>33, 34</sup>.

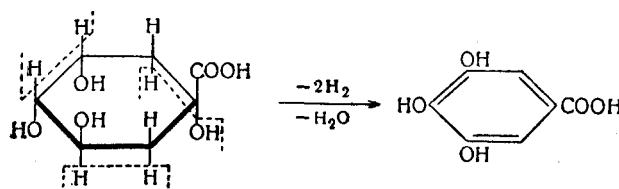


Подобно мезо-инозиту, хинная и шикимовая кислоты обладают пространственной конфигурацией, сходной с D-глюкозой.

Более тридцати лет назад работами Буткевича<sup>48</sup> и Кизеля<sup>49, 50</sup> было установлено, что в природных объектах хинная кислота находится в генетической связи с глюкозой. В растениях хинная кислота легко образуется в результате биохимического превращения инозита, который, как показано выше, получается из углеводов<sup>31</sup>.

Недавно путем многостадийного химического синтеза из 4-хлорциклогексанона удалось получить хинную кислоту<sup>51</sup>. Полный синтез шикимовой кислоты был осуществлен лишь в 1960 г. из 2-ацетилфурана и маленинового ангидрида через серию промежуточных реакций<sup>52</sup>. Хинная и шикимовая кислоты как *in vivo*, так и *in vitro* под влиянием химических воздействий способны легко взаимно превращаться друг в друга<sup>53–55</sup>.

В 1935 г. Благовещенский высказал предположение о том, что хинная кислота является предшественником галловой кислоты — одного из наиболее распространенных компонентов дубильных веществ чая<sup>56</sup>. Нетрудно предположить, что превращение хинной кислоты в галловую происходит в результате тегиляратации и окислительного дегидрирования молекулы (I) по следующей схеме:



Как было показано Курсановым<sup>31</sup>, при введении хинной кислоты в листья чая она легко превращается в полифенолы с вицинальным расположением гидроксильных групп.

В последнее время пристальное внимание многих ученых привлечено к шикимовой кислоте как вероятному предшественнику ароматических соединений в живой клетке. Благодаря исследованиям Дейвиса и его сотрудников<sup>57, 58</sup> удалось установить, что радиоактивная шикимовая кислота может продуцироваться бактериальной культурой кишечной палочки *Escherichia coli*, растущей на глюкозе, меченной С<sup>14</sup>. Аналогичным образом шикимовая кислота получается с 90%-ным выходом из седогентулозо-1,7-дифосфата или смеси, содержащей эритрозо-4-фосфат и фосфенолпироноградную кислоту<sup>59, 60</sup>.

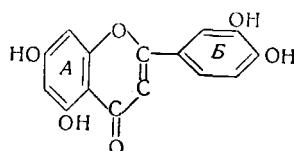
Механизм этих интересных превращений был расшифрован школой Дейвиса и заключается в предварительном расщеплении седогентулозо-1,7-дифосфата на эритрозофосфат и диоксиацитонфосфат. Последний окисляется в фосфенолпироноградную кислоту, которая конденсируется с эритрозо-4-фосфатом, образуя шикимовую кислоту. Шикимовой кислоте принадлежит важная роль в процессе образования ароматических компонентов лигнина в различных растениях.

Браун и Нейш<sup>61, 62</sup>, вводя меченную С<sup>14</sup> шикимовую кислоту в проростки пшеницы и ветви клена, выделили из лигнина этих растений радиоактивные продукты: ванилин и сиреневый альдегид.

Эбергардт и Шуберт<sup>63</sup> в течение 6 дней вводили меченную по углероду шикимовую кислоту в листья сахарного тростника. После окислительной деструкции выделенного из растения лигнина был получен радиоактивный ванилин, содержащий меченный углерод С<sup>14</sup> в тех же положениях, что и в исходной шикимовой кислоте.

При помощи метода меченых атомов удалось установить, что шикимовая кислота в процессе обмена веществ, под влиянием специфических ферментов может превращаться в ароматические кислоты<sup>64</sup> и другие циклические соединения.

Нейш с сотрудниками, изучая механизм биосинтеза флавонола кверцетина у гречихи, высказали предположение, что шикимовая кислота является вероятным предшественником ароматического кольца *B* молекулы кверцетина<sup>65</sup>:

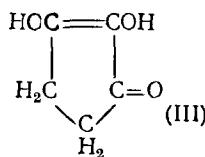


В течение последних лет появились новые убедительные данные о том, что ферментные системы микроорганизмов (низшие грибы, бактерии) способны синтезировать из углеводов необходимые для их жизнедеятельности аминокислоты с ароматическими и гетероциклическими радикалами<sup>34, 66</sup>. Гильварг и Блох<sup>67</sup>, выращивая дрожжи *Saccharomyces* на культуральной среде, содержащей глюкозу-1-С<sup>14</sup>, изолировали из раствора фенилаланин и тирозин, меченные в положении 2 или 6. Используя углеводное питание, микроорганизмы аналогичным образом производят *n*-аминобензойную кислоту, триптофан<sup>68</sup> и другие циклические аминокислоты<sup>34, 66, 69</sup>.

#### 4. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ УГЛЕВОДОВ В КАРБОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Возможность превращения углеводов и их производных в соединения алициклического и ароматического ряда при помощи обычных методов органического синтеза издавна привлекает многих исследователей.

Большой интерес представляет переход от углеводов к соединениям ряда циклопентана, впервые осуществленный Рейхштейном и Оппенauerом в 1933 г.<sup>70, 71</sup>. Нагревая в автоклаве гексуроновые кислоты или пентозы с разбавленной серной кислотой при 150°, им удалось во всех случаях выделить кристаллическое вещество желтого цвета с т. пл. 213—213,5°. Это соединение ввиду наличия ен-диольной группировки, смежной с карбонильной группой, по химическим свойствам проявляло большое сходство с аскорбиновой кислотой. Однако, в отличие от аскорбиновой кислоты, оно оказалось производным циклопентана и было названо редуктиновой кислотой (III):



Было обнаружено, что лактоны и эфиры гексуроновых кислот, полиуронилы, 3-оксо-β-D-метилглюкопиранозид<sup>72</sup>, диэтилацеталь 2,5-диэтокситетрагидрофурфура<sup>73</sup> и ряд других соединений при кипячении в воде или слабокислом растворе при повышенном давлении (100—150°) легко превращаются в редуктиновую кислоту. Побочными продуктами этой реакции являются фурфурол, янтарная, фумаровая, пировиноградная и α-кетоглутаровая кислоты, а также вещества с неустановленным строением. При кислотном расщеплении моногалактуроновой кислоты выход фурфурова и редуктиновой кислоты в значительной степени зависит от природы минеральной кислоты: ортофосфорная кислота благоприятствует образованию редуктиновой кислоты (выход достигает 41%)<sup>74, 75</sup>, а соляная — фурфурола.

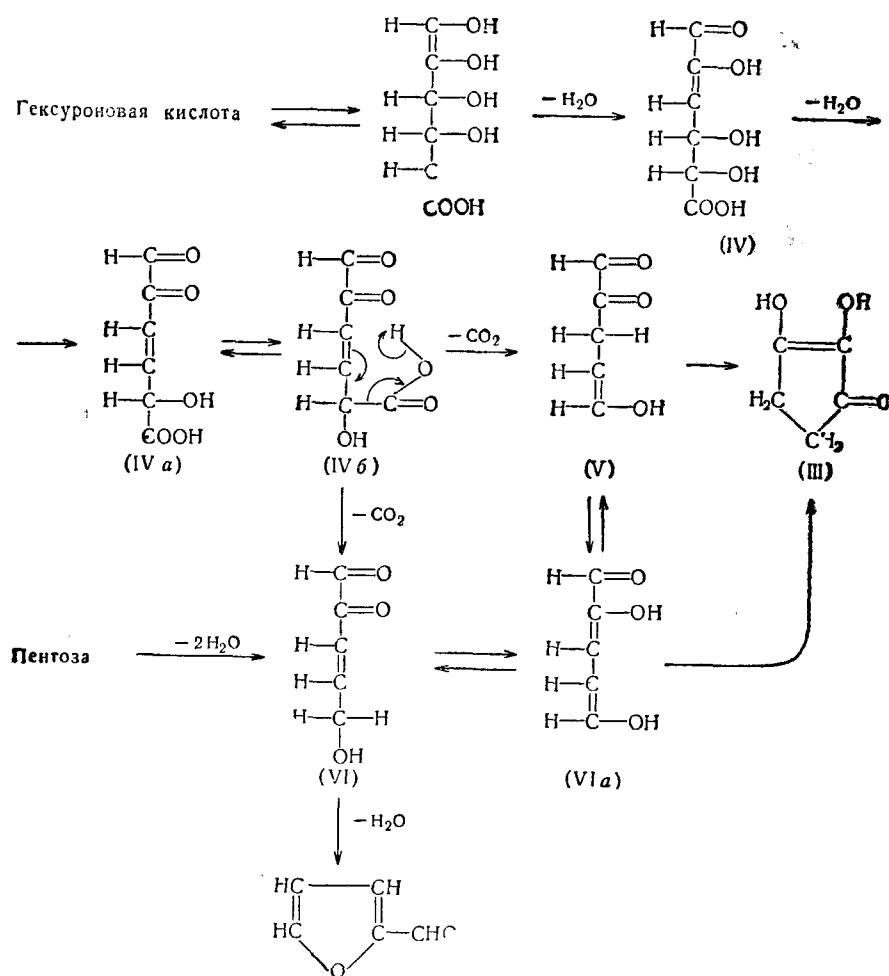
Штутц и Дейел предполагают<sup>74</sup>, что механизм образования редуктиновой кислоты заключается в ступенчатой дегидратации таутомерных енольных форм гексуроновых кислот до β,γ-ненасыщенных кислот (IV и IVa, б), которые далее декарбоксилируются превращаясь в α-кетоглутаровый диальдегид (V)<sup>73, 76</sup>, циклизующийся в таутомерной форме с образованием редуктиновой кислоты (III) или фурфурола. Синтез редуктиновой кислоты из пентоз протекает аналогичным путем, причем, в процессе дегидратации образуется тот же самый промежуточный продукт (V) (см. схему на стр. 1205).

Однако декарбоксилирование непредельной кислоты (IVб) таким образом, как это представлено на схеме, с переходом прогона к третьему углеродному атому, представляется нереальным. Наиболее вероятно, что (IVб) декарбоксилируется обычным способом в непредельный пентозон (VI) — промежуточный продукт дегидратации пентоз, енольная форма которого (VIa) циклизуется в редуктиновую кислоту.

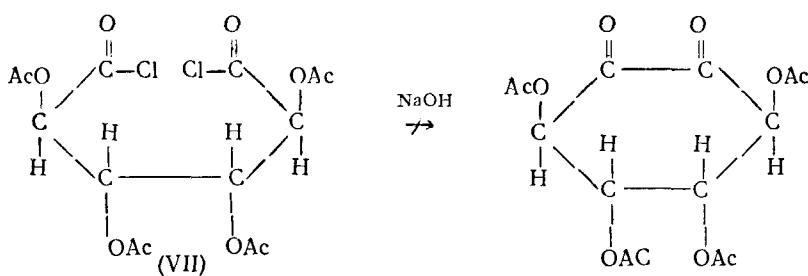
Легкость превращения пентоз в производные циклопентана (редуктиновую кислоту) наводит на мысль о возможности протекания аналогичных процессов в природе. Действительно, в составе нефти — продукте геологического изменения углеводсодержащих растительных остатков — значительное место занимают соединения ряда циклопентана, которые, вероятно, могли образоваться путем циклизации пентоз при повышенном давлении и температуре.

Многочисленные попытки провести в лабораторных условиях процесс химического превращения углеводов в инозит, легко протекающий в растительных и живых организмах, долгое время оставались безуспешными.

Первые опыты в этом направлении были предприняты Дильсом и Лёфлундом в 1914 г.<sup>77</sup>. Эти авторы надеялись путем отщепления мо-

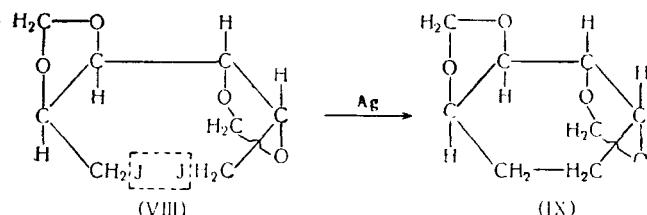


молекулы хлора от хлорангидрида тетраацетилслизевой кислоты (VII) замкнуть циклогексановый цикл по реакции:



Однако ни этим способом, ни термическим разложением азота тетраацетилслизевой кислоты, не удалось прийти к желаемому результату<sup>77</sup>.

Впервые успешную циклизацию удалось осуществить в лаборатории Михеля<sup>78</sup> при нагревании толуольного раствора 1,6-дийод-1,6-дизеоксиглицидиметиленманнита (VIII) с молекулярным серебром ( $165-170^\circ$ , 8 часов). Этим способом из (VIII) был получен диметилентетраоксициклогексан (IX):



Волфром и Уздин исследовали возможность циклизации гексаацикло-1,6-дигалактита в производные инозита посредством нагревания с активными металлами ( $\text{Ag}$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{Mg}$ ,  $\text{Ca}$ ,  $\text{Na}$ ), однако получили отрицательные результаты<sup>79</sup>. Полученные ими данные, очевидно, свидетельствуют о том, что способность углеводов к циклизации зависит от их пространственной конфигурации.

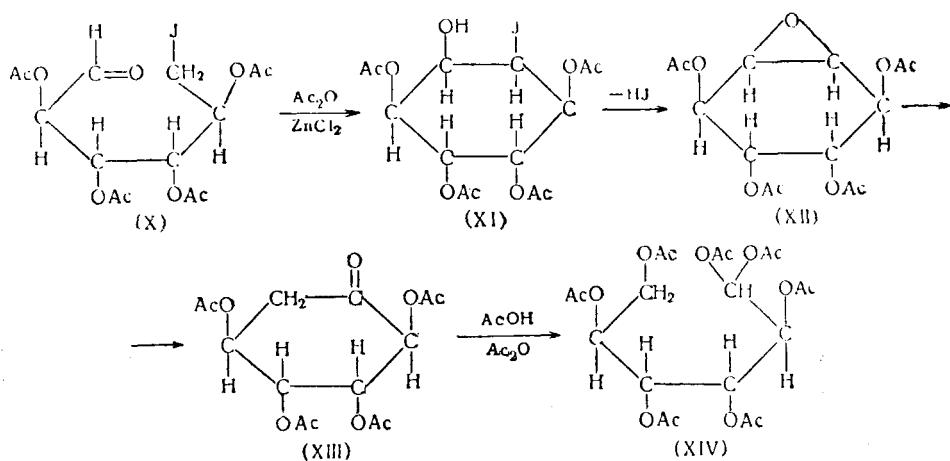
Особый интерес представляет реакция циклизации альдоз посредством внутримолекулярной альдольной конденсации, осуществить которую в одну стадию *in vitro* до сих пор не удалось.

Попытки провести альдольную конденсацию глюкозы в щелочной среде<sup>80</sup> привели лишь к изомеризации углеродной цепи и образованию сахариновых кислот. Известно, что восстанавливающие сахара подвергаются в щелочной среде разнообразным превращениям, образуя многочисленные продукты углеводного и неуглеводного характера, но среди этих веществ совершенно не было обнаружено карбоциклических соединений<sup>81, 82</sup>.

Отрицательные результаты были получены при попытках циклизации 6-хлор-1,2,3,4-тетраацетилглюкозы и 6-циан-6-дезоксиглюкозы в щелочном растворе<sup>16</sup>. Однако внутримолекулярную альдольную конденсацию гексоз удается провести в том случае, если водородный атом у C<sub>6</sub> активируется замещением гидроксила на йод, карбоксил или нитрогруппу.

Михель и Рукопф подробно исследовали возможность циклизации 6-йод-6-дезокси-2,3,4,5-тетраацетил-аль-D-галактозы (X) при нагревании с уксусным ангидрилом в присутствии безводного хлористого цинка<sup>83</sup>. В этих условиях легко протекает циклизация и образуется неустойчивое производное инозита (XI), которое далее превращается в эпоксисоединение (XII), изомеризующееся в тетраацетат дезоксиинонозы (XIII). Изомеризация соединения (XII) в тетраацетат дезоксиинонозы (XIII) является частным случаем реакции внутримолекулярного окислительно-восстановительного диспропорционирования, довольно часто встречающейся в химии углеводов.

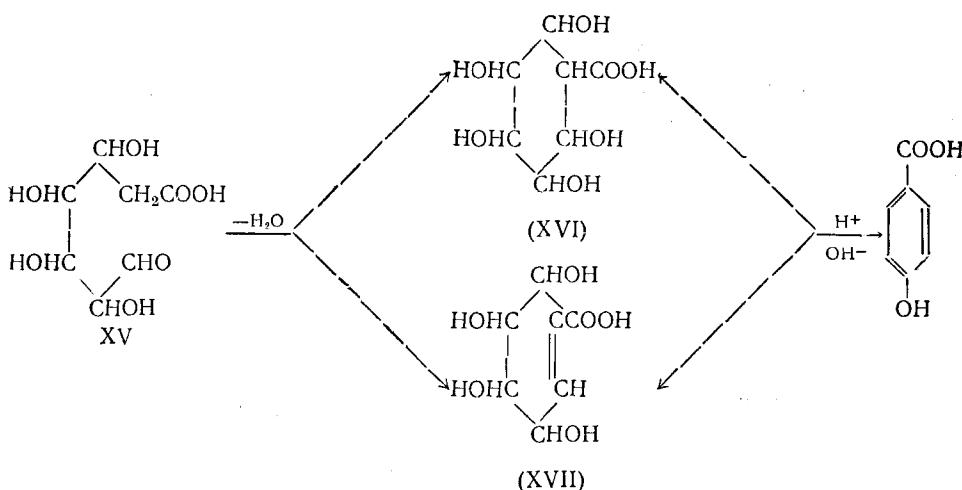
Соединение (XIII) неустойчиво в уксуснокислой среде и, по мнению авторов, легко дегидратируется, образуя гептаацетат аль-*D*-галактозы (XIV) — вещество с открытой цепью углеродных атомов:



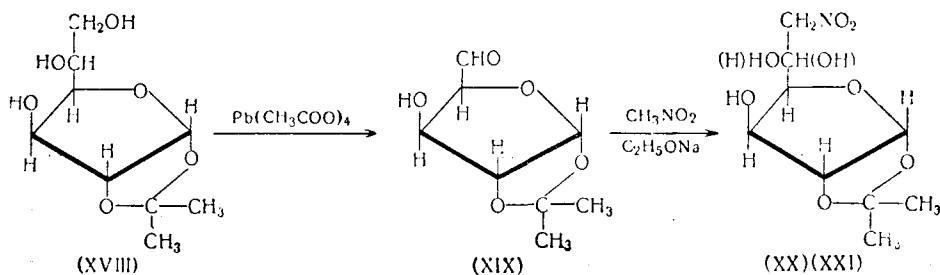
Нам представляются результаты этого исследования не вполне убедительными и нуждающимися в дополнительной проверке.

Прей и Саболч, изучая возможные пути превращения углеводов в карбоциклические соединения в живой природе, провели внутримолекулярную конденсацию 6-дезоксигептуроновой кислоты (XV) <sup>84</sup>.

Это превращение удалось провести при продолжительном нагревании водного раствора 6-дезоксиглюкуроновой кислоты ( $90^\circ$ , 24 часа) с избытком катионита амберлит IRA-400. Хроматографированием реакционной смеси на той же самой ионобменной смоле удалось выделить незначительное количество пентаоксициклогексанкарбоновой (XVI) и тетраоксициклогексенкарбоновой кислоты (XVII), которые при действии минеральных кислот или щелочей дегидратируются, образуя  $\alpha$ -оксибензойную кислоту:

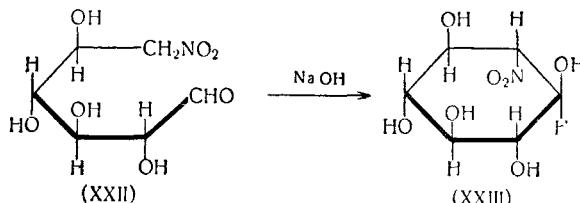


Наиболее перспективным методом превращения альдоз в инозит оказался нитрометановый метод, предложенный Гросгейнцем и Фишером<sup>85, 86</sup>. По этому методу D-глюкозу обрабатывают ацетоном в присутствии серной кислоты и получают 1,2-моноацетон-D-глюкозу (XVIII), которую окисляют в бензольном растворе тетраацетатом свинца до 1,2-моноацетон-D-ксилотриоксиглутарового диальдегида (XIX), а последний конденсируют с нитрометаном в присутствии спиртового раствора этилата натрия<sup>85</sup>. При конденсации альдегидной группы ацетонированного диальдегида (XIX) с нитрометаном возникает новый асимметрический центр и образуется смесь изомерных соединений, состоящая из 1,2-моноацетон-6-нитро-5-дезокси-D-глюкофуранозы (XX), и 1,2-моноацетон-6-нитро-6-дезокси-L-идофуранозы (XXI):

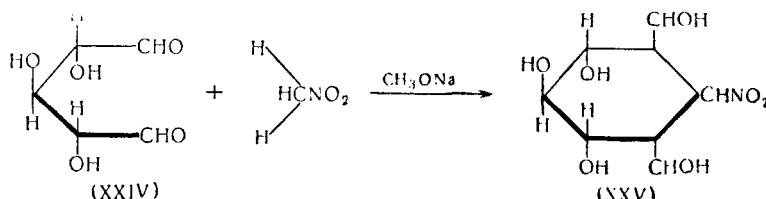


Смесь ацетонированных дезоксисахаров не может быть разделена фракционной кристаллизацией, но при повторном ацетонировании сме-

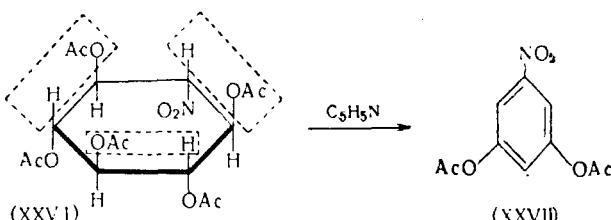
си образуется преимущественно диацетоновое производное нитродезокси-L-идозы, которое легко отделяется от неизмененной 1,2-моноацетон-6-нитро-6-дезокси-D-глюкофуранозы (XX). При гидролизе соединения (XX) образуется 6-нитро-6-дезокси-D-глюкоза (XXII), которую подвергают циклизации в присутствии раствора едкого натра или гидрата окиси бария, и из смеси изомеров с 40%-ным выходом выделяют кристаллический 2-нитро-2-дезоксиинозит (XXIII), соответствующий по пространственной конфигурации 2-нитро-2-дезоксисциллиту<sup>86</sup>.



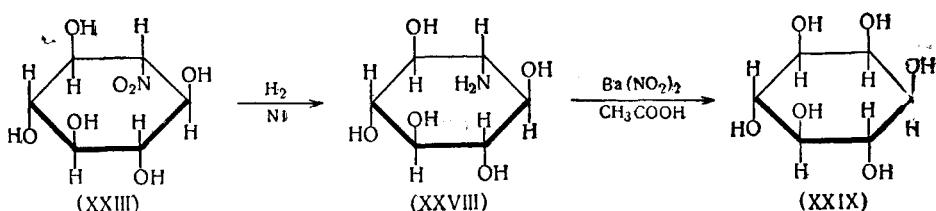
Брокка и Данси<sup>87</sup> описали циклизацию D-ксилотриоксиглутарового диальдегида (XXIV) в смесь изомеров 2-нитро-2-дезоксиинозита (XXV), которая протекает в одну стадию при обработке диальдегида нитрометаном под влиянием метилата натрия:



Циклическая природа нитродезоксиинозитов была продемонстрирована количественным превращением их пентаацетатов (XXVI) в диацетил-5-нитрорезорцин (XXVII), который легко образуется при обработке (XXVI) теплым пиридином по реакции:

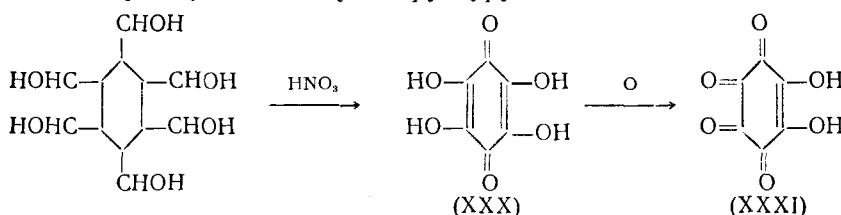


2-Нитро-2-дезоксисциллит (XXIII) может быть без затруднений переведен в мезо-инозит. Для этого его подвергают катализитическому гидрированию в присутствии скелетного никелевого катализатора и с 69%-ным выходом получают 2-амино-2-дезоксисциллит (XXVIII)<sup>86</sup>. Аминогруппа соединения (XXVIII) при обработке раствором нитрита бария в уксусно-кислой среде замещается на гидроксил, причем в результате вальденовского обращения образуется мезо-инозит (XXIX)<sup>88</sup>:

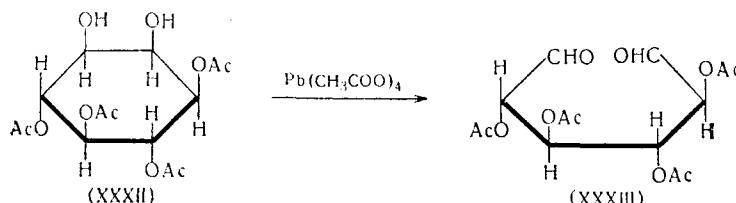


Постернак с сотрудниками использовали указанный метод для синтеза мезо-инозита, меченного  $C^{14}$  в положении 2, исходя из 1,2-моноацетон-D-ксилотриоксиглутарового диальдегида (XIX) и меченого нитрометана  $C^{14}H_3NO_2$ <sup>89</sup>.

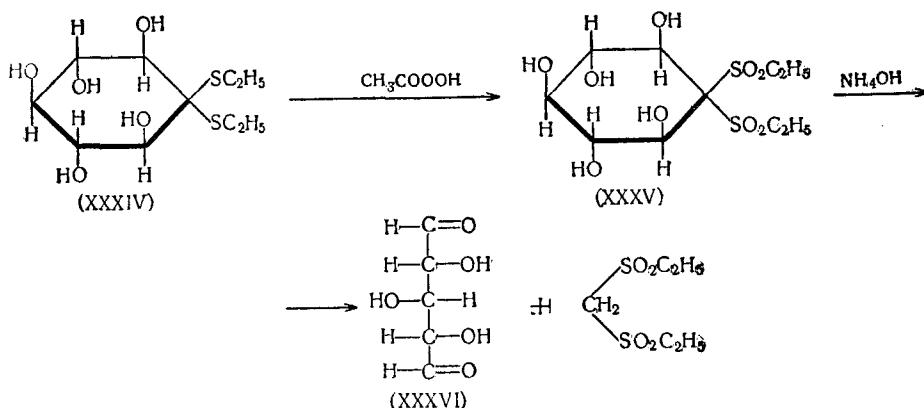
Выше уже указывалось, что в растениях мезо-инозит является промежуточным продуктом, который легко превращается в многоатомные фенолы. Аналогичное превращение мезо-инозита и его производных в двух- и трехатомные ароматические фенолы успешно протекает и в лабораторных условиях<sup>15, 87, 90</sup>. Обобще, для инозита и других циклизированных характерна исключительно легкая ароматизация цикла. Кверцит, например, при нагревании в вакууме разлагается с образованием хинона, гидрохинона и пирогаллола; восстановление его йодистоводородной кислотой приводит к получению бензола, фенола, гидрохинона и хинона<sup>91</sup>. При нагревании инозита с азотной кислотой он окисляется в тетраоксихинон (XXX), а затем переходит в родизоновую кислоту (XXXI), также имеющую ароматическую структуру:



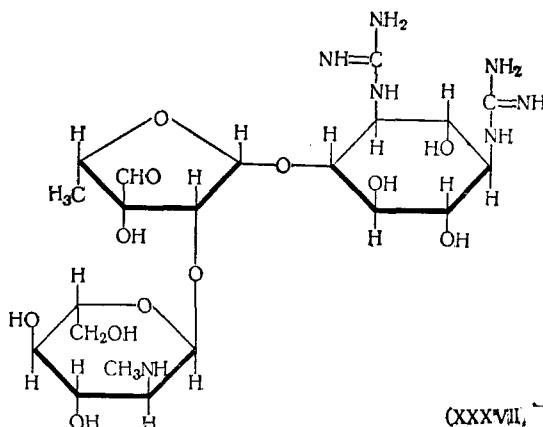
Обратное превращение инозита в диальдегиды довольно просто осуществляется в лабораторных условиях различными методами окислительного расщепления цикла. Окисление тетраацетил-мезо-инозита (XXXII) до ацетилированной диальдозы (XXXIII) успешно протекает при взаимодействии (XXXII) с тетраацетатом свинца<sup>92</sup>:



Мак Дональд и Фишер разработали простой метод раскрытия цикла инозита<sup>93</sup> посредством расщепления аммиаком дисульфона (XXXV), образующегося при окислении диэтилмеркаптала мезо-инозозы (XXXIV). Полученный этим методом диальдегид (XXXVI) содержит на один атом углерода меньше, чем исходный циклизированный:



Нитрометановый метод замыкания шестичленного цикла успешно использован для окончательного установления строения и синтеза стрептидиновой части молекулы стрептомицина. Подробные исследования строения этого антибиотика показали, что стрептомицин представляет собой N-метил- $\alpha$ -L-глюказаминидо- $\beta$ -L-стрептозидострептидин (XXXVII)<sup>94</sup>



(XXXVII)

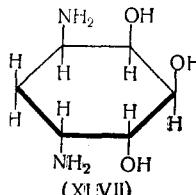
При нагревании с разбавленными кислотами стрептомицин гидролизуется, образуя стрептидин и стрептобиозамин<sup>95</sup>.

Синтез стрептидиновой части молекулы стрептомицина был осуществлен Вольфромом при помощи нитрометанового метода циклизации D-глюказамина в 1950 г.<sup>96, 97</sup>. По этому методу природный D-глюказамин (XXXVIII) с известной пространственной конфигурацией, после защиты аминогруппы ацетилированием, путем обработки этилмеркаптаном переводят в диэтилмеркапталь (XXXIX), который при действии сулемы и окиси ртути в водном растворе превращают в  $\alpha$ -этил-D-тио-2-аминоглюкофуранозид (XL) и далее, после гликольного расщепления тетраацетатом свинца, получают аминопроизводное диальдегида (XLI). XLI описанным выше методом<sup>67</sup> конденсируется с нитрометаном в присутствии метилата натрия, а образовавшийся нитросахарид (XLII) после омыления тиоэтоксигруппы (XLIII) подвергают циклизации методом альдольной конденсации в присутствии гидрата окиси бария.

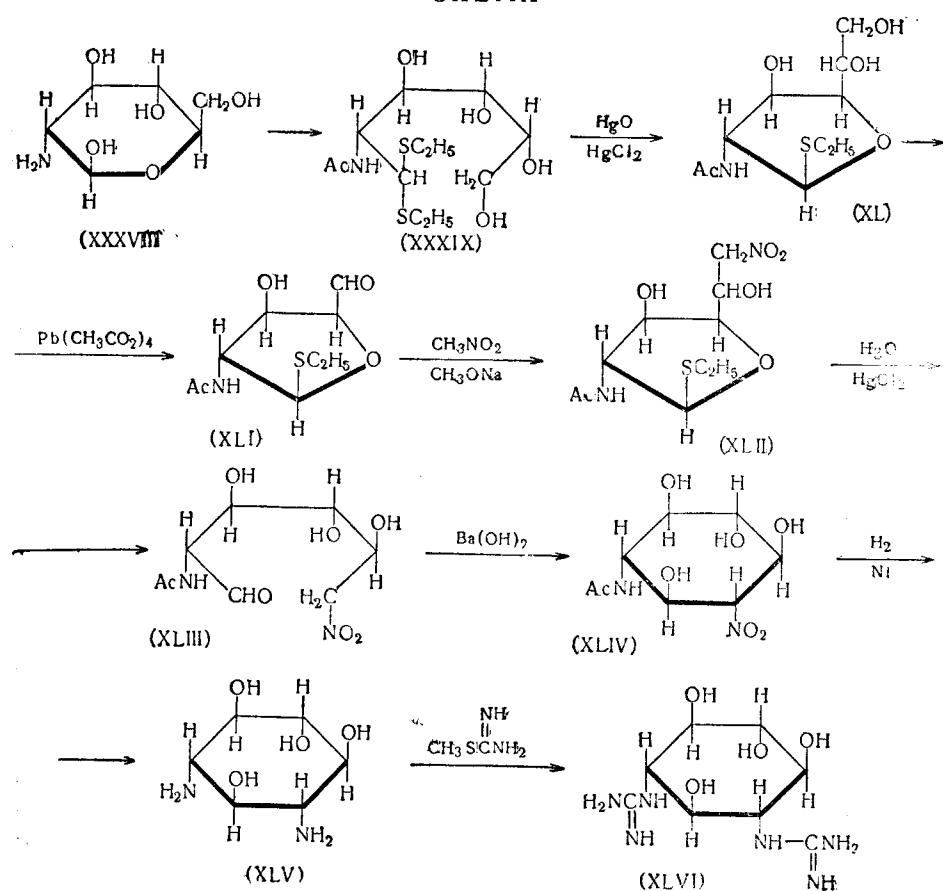
При катализитическом восстановлении полученного нитропроизводного инозита (XLIV), образуется смесь изомерных диаминосоединений, из которой выделяют диамин (XLV), идентичный со стрептамином, полученным при омылении стрептидина в щелочной среде. Стрептамин дальше при конденсации с S-метилтисизомочевиной переводят в стрептидин (XLVI) (см. схему на стр. 1211).

Синтезированный таким способом стрептидин оказался идентичным с препаратом, полученным гидролизом стрептомицина.

В состав выделенных недавно новых антибиотиков — неомицина, каномицина и паромомицина — входит связанный глюказидной связью оптически неактивный аналог стрептидина — 1,3-диамино-4,5,6-триоксиклогексан [дезоксистрептамин (XLVII)], полученный при кислотном гидролизе этих антибиотических веществ<sup>98, 99</sup>:

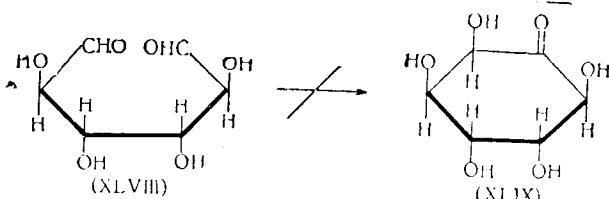


## СХЕМА

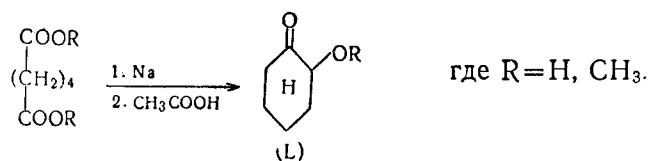


Кроме цитированных выше работ по циклизации углеродной цепи углеводов методом отщепления галоида при реакции альдольной конденсации, следует упомянуть о попытках замыкания цикла по типу реакции ацилоиновой конденсации.

Вольфром и Уздин<sup>79</sup>, использовав для этой цели галактодиальдогексозу (XLVIII), полученную восстановлением дихлорангидрида тетраацетилслизевой кислоты (VII), установили, что ацилоиновая конденсация с образованием предполагаемой инозозы (XLIX) не идет:

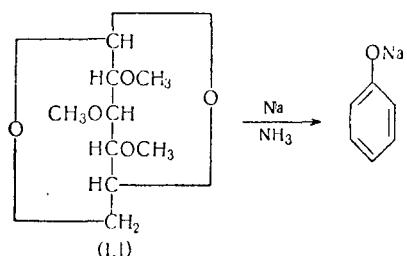


В 1950 г. Шихач с сотрудниками показали возможность циклизации диметилового эфира адипиновой кислоты ацилоиновым методом в адипоин (L)<sup>102</sup>:



Однако предпринятая Брокка и Данси попытка провести аналогичную циклизацию при кипячении диметилового эфира 2,4,3,5,-диметилен-*D*-глюкозахарной кислоты с металлическим калием в толуольном растворе успеха не имела<sup>101</sup>.

Первая успешная попытка превращения углеводов непосредственно в соединения ароматического ряда была осуществлена Шорыгиным и Шорыгиной в 1939 г.<sup>27</sup>. Действуя металлическим натрием в жидким аммиаке на 2,3,4-триметиллевоглюкозан (LI), они выделили фенол с выходом 34%. Авторами была предложена схема этого превращения, основанная на расщеплении металлическим натрием простых эфирных связей 2,3,4-триметиллевоглюкозана.



В процессе реакции наблюдается образование ярко-желтых промежуточных продуктов (вероятно, натрийорганических соединений), исчезающих со временем. Шорыгина и Перфильева улучшили методику реакции и выделили фенол с наилучшим выходом (50–56%, от теоретического)<sup>102</sup>. Выход фенола прямо пропорционален количеству металлического натрия, введенного в реакцию, причем оптимальное количество натрия, необходимое для расщепления трех эфирных групп триметиллевоглюкозана, точно соответствует 6  $\text{g}$ -атомам на каждую  $\alpha$ -молекулу (LI). В опытах с меньшим, чем требуется по уравнению, количеством металлического натрия, выделен непрореагировавший триметиллевоглюкозан, а избыток натрия уже не увеличивает выхода фенола. Эти факты имеют существенное значение для подтверждения приведенной авторами схемы превращения триметиллевоглюкозана в фенол.

Побочными продуктами реакции ароматизации (LI) являются двухатомные фенолы: резорцин и пирокатехин, выделенные из реакционной смеси методом бумажной хроматографии<sup>102</sup>.

По-видимому, круг углеводных соединений, способных к ароматизации в условиях реакции П. П. Шорыгина, несколько ограничен, так как при действии металлического натрия в жидким аммиаке (или без него) на метилглюкозид или 2,3,4,6-тетраметил-*D*-метилглюкозид не было обнаружено образования фенола или других соединений фенольного характера<sup>103</sup>.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ю. А. Жданов, Усп. химия, 25, 1165 (1956).
- Ю. А. Жданов, Г. Н. Дорофеенко, Там же, 27, 179 (1958).
- A. R. Dunlop, F. N. Peters, The Furans. N. Y., 1953, стр. 289—295.
- Гетероциклические соединения под ред. Р. Эльдерфильда, ИЛ, 1953, т. I, стр. 96—100.
- F. Newth, Adv. in Carbohydrate Chem., 6, 83 (1951).
- См. 4, стр. 285—287, 297—300.
- A. Beelik, Adv. in Carbohydrate Chem., 11, 145 (1956).
- Г. Фишер, Г. Орт, Химия пиррола, ОНТИ, 1937.
- А. П. Терентьев, Л. А. Яновская, Усп. химии, 23, 697 (1954).
- A. W. Windaus, F. Kopp, Ber., 38, 1226 (1904).

11. Т. Ф. Данкова, Е. А. Сидорова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **15**, 674 (1945).
12. C. Paal, I. Tafel, Ber., **18**, 456 (1885).
13. K. Aso, J. Agr. Chem. Soc. Japan, **15**, 629 (1939).
14. B. K. Davission, L. F. Wiggins, Chem. and Ind., **1956**, 982.
15. F. Micheel, *Chemie der Zucker und Polysaccharide*, Leipzig, 1956, стр. 323—326.
16. A. Dansi, V. Brocca, Boll. chim. farmac., **95**, 511 (1956).
17. П. П. Шорыгин, Химия углеводов и ее применение в промышленности, Промиздат, М.—Л., 1926, стр. 189.
18. Ч. Д. Херд, Пиролиз соединений углерода, ГОНТИ, 1938.
19. Н. И. Никитин, Химия целлюлозы, Изд. АН СССР, М.—Л., 1951, стр. 448, 452—453.
20. С. Н. Данилов, Хим. наука и промышлен., **4**, 739 (1959).
21. H. Wichelhaus, Ber., **43**, 2922 (1910).
22. J. Sarasin, C., **1918**, II, 582.
23. R. C. Smith, H. S. Howard, J. Am. Chem. Soc., **59**, 234 (1937).
24. Bowen, Shatwell, Nash, C., **1926**, I, 2456.
25. R. Wilstätter, L. Kalb, Ber., **55**, 2637 (1922).
26. W. Schrauth, C., **1923**, I, 1353; Ztschr. angew. Chem., **36**, 371 (1923).
27. П. П. Шорыгин, Н. Н. Макарова-Землянская (Шорыгина), ДАН, **23**, 908 (1939).
28. H. J. Fletcher, Adv. in Carbohydrate Chem., **3**, 45 (1948).
29. E. R. Weidlein, The Biochemistry of Inositol, Mellon Inst. Bull No 6, Pittsburgh, Pennsylvania, 1951.
30. Н. О. Л. Fischer, Harvey Lectures, Ser. **40**, 156 (1945).
31. А. Л. Курсанов, Синтез и превращения дубильных веществ в чайном растении, М., 1952, стр. 22—32.
32. М. А. Бокучава, Биохимия чая и чайного производства, М., 1958, стр. 112—117.
33. С. М. Манская, Усп. совр. биол., **40**, 19 (1957).
34. О. Л. Поляновский, Там же, **47**, 311 (1959).
35. В. И. Палладин, Ztschr. Biol., **31**, 199 (1895).
36. А. Л. Курсанов, Н. Н. Крюкова, Э. И. Выскребенцева, Биохимия, **13**, 530 (1948).
37. А. Л. Курсанов, М. В. Воробьева, Э. И. Выскребенцева, ДАН, **68**, 737 (1949).
38. O. Fernandez, G. Isquierdo, E. Martinez, Farmacia Nueva (Madrid), **9**, 563 (1944); C. A., **40**, 41159.
39. А. Л. Курсанов, Э. И. Выскребенцева, М. В. Воробьева, ДАН, **68**, 893 (1949).
40. А. Л. Курсанов, Н. Н. Крюкова, Биохим. чайн. произв., **6**, 7 (1950).
41. E. Nick, Pharmacie, **8**, 940 (1953).
42. J. Needham, Biochem. J., **18**, 891 (1924).
43. N. H. Daughaday, J. Larner, C. Hartnett, J. biol. Chem., **212**, 869 (1955).
44. T. Posternak, N. H. Schopfer, D. Reymond, Helv. chim. Acta, **38**, 1283 (1955).
45. M. R. Stetten, D. W. Stetten мл., J. biol. Chem., **164**, 85 (1946).
46. F. C. Charalampus, C. Lyras, Там же, 228, 1 (1957).
47. F. C. Charalampus, Там же, **234**, 220 (1959).
48. В. С. Буткович, Biochem. Ztg., **145**, 442 (1924).
49. А. Р. Кизель, Журн. эксп. биол. и мед., **10**, 607 (1928).
50. А. Р. Кизель, Planta, **12**, 131 (1930).
51. R. Grawe, W. Lorenzen, L. Vining, Ber., **87**, 793 (1954).
52. R. McCrindle, K. H. Overton, R. Raphael, J. Chem. Soc., **1960**, 1560.
53. H. O. L. Fischer, G. Dangschat, Naturwiss., **25**, 562 (1938).
54. H. O. L. Fischer, G. Dangschat, Biochem.-Biophys. Acta, **4**, 139 (1950).
55. J. G. Carr, A. Pollard, G. C. Whiting, A. H. Williams, Biochem. J., **66**, 283 (1957).
56. А. В. Благовещенский, Биохим. чайн. произв., **I**, 140 (1935).
57. B. D. Davis, Bull. Soc. Chim. Biol., **36**, 947 (1954).
58. P. R. Srinivasan, H. F. Schigehara, M. Sprecher, D. B. Sprinson, B. D. Davis, J. biol. Chem., **220**, 477 (1956).
59. P. R. Srinivasan, M. Katagiri, D. B. Sprinson, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4943 (1955).
60. E. B. Kalan, B. D. Davis, P. R. Srinivasan, D. B. Sprinson, J. biol. Chem., **223**, 907 (1956).
61. S. A. Brown, A. C. Neish, Nature, **175**, 688 (1955).
62. S. A. Brown, A. C. Neish, Canad. J. Biochem. and Physiol., **33**, 948 (1955).
63. C. Eberhardt, W. Schubert, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2835 (1956).
64. H. Laniv, C. Gilvarg, J. biol. Chem., **213**, 787 (1955).
65. E. W. Underhill, I. E. Watkin, A. C. Neish, Canad. J. Biochem. and Physiol., **35**, 219 (1957).
66. Amino acid Metabolism, John Hopkins Press, Baltimore, 1955, стр. 799—811.

67. C. Gilvarg, K. Bloch, J. biol. Chem., **199**, 689 (1952).  
 68. E.L.Tatum, D.Sherman, Там же, **209**, 671 (1954).  
 69. E.L.Tatum, S.R.Gross, G. Ehrensvärd, L. Garṇjobst, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **40**, 271 (1954).  
 70. T. Reichstein, R. Oppenauer, Helv. chim. Acta, **16**, 988 (1933).  
 71. T. Reichstein, R. Oppenauer, Там же, **17**, 390 (1934).  
 72. O. Theander, Acta chem. Scand., **12**, 1897 (1958).  
 73. K. Aso, S. H. Сугисава, J. Agr. Chem. Soc. Japan, **30**, 387 (1956).  
 74. E. Stutz, H. Deuel, Helv. chim. Acta, **41**, 1722 (1958).  
 75. S. Goldstein, Швейц. пат., 314320 (1956).  
 76. K. Aso, C. Tohoku, J. Agr. Research, **3**, 359 (1953).  
 77. O. Diels, F. Löflund, Ber., **47**, 2351 (1914).  
 78. F. Michel, Ann., **496**, 77 (1932).  
 79. M. L. Wolfrom, E. Usdin, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4318 (1953).  
 80. Griesin, J. Nelson, Там же, **37**, 1552 (1915).  
 81. Б. Толленс, К. Эльснер, Краткий справочник по химии углеводов, ГОНТИ. Л.—М., 1938, стр. 13—15.  
 82. Н. С. Маят, О. П. Голова, Усп. химии, **28**, 1114 (1959).  
 83. F. Michel, Ruhkopf, Ber., **68**, 1523 (1935).  
 84. V. Prey, O. Szabolcs, Monatsh. Chem., **89**, 394 (1958).  
 85. I. Grosheintz, H. O. L. Fischer, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1476 (1948).  
 86. I. Grosheintz, H. O. L. Fischer, Там же, **70**, 1479 (1948).  
 87. V. Brocca, A. Danci, Ann. chim. applicata, **44**, 120 (1954).  
 88. T. Posternak, Helv. chim. Acta, **33**, 1597 (1950).  
 89. T. Posternak, W. H. Schopfer, R. Huguenin, Там же, **40**, 1875 (1957).  
 90. T. Posternak, Там же, **33**, 1594 (1950).  
 91. L. Maquenne, Bull. Soc. Chim. France, **48**, 162 (1887).  
 92. G. Dangschat, Naturwiss., **30**, 146 (1942).  
 93. D. L. Mac Donald, H. O. L. Fischer, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4348 (1955).  
 94. R. Peck, F. Kuehl, C. Hoffihine, E. Peck, K. Folkers, Там же, **70**, 2321, 2325 (1948).  
 95. K. Folkers, Science, **102**, 506; **103**, 53 (1945).  
 96. M. L. Wolfrom, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1672 (1948).  
 97. M. L. Wolfrom, Там же, **72**, 1724 (1950).  
 98. M. J. Cron, D. L. Johnson, там же, **80**, 752 (1958).  
 99. F. H. Haskell, J. C. James, Q. R. Bartz, Там же, **81**, 3480 (1959).  
 100. J. C. Scheehan, R. C. O'Neill, M. A. White, Там же, **72**, 3376 (1950).  
 101. V. Brocca, A. Danci, Gazz. chim. ital., **86**, 87 (1956).  
 102. Н. Н. Шорыгина, Г. В. Перфильева, ДАН, **114**, 1040 (1957).  
 103. Н. Н. Шорыгина, ЖОХ, **14**, 825 (1944).

Сталинское стд. Ин-та органической  
химии АН УССР

и  
Ростовский н/Д государственный  
университет