

УДК 547.455.566

УСПЕХИ ХИМИИ АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОВ

В. И. Векслер

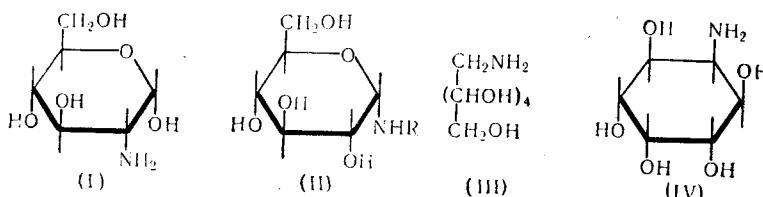
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	951
II. Синтез аминодезоксисахаров и аминодезоксисахароспиртов	952
III. Аминодезоксисахара природного происхождения	962
IV. Химические превращения и получение производных аминодезоксисахаров	966
V. Практическое применение аминодезоксисахаров и аминодезоксисахароспиртов	968

I. ВВЕДЕНИЕ

Аминодезоксисахарами или гликозаминами (I) (в дальнейшем изложении обозначаются АС) называют углеводы, содержащие амино-группы вместо спиртовых гидроксилов, в отличие от N-гликозидов (гликозиламинов) (II), в молекулах которых амино-группа занимает место полуацетального гидроксила. Характерным отличием АС от N-гликозидов является, как правило, устойчивость связи C—N у первых и лабильность этой связи у вторых¹⁻³. Иногда АС называют «аминосахарами», однако этот термин не достаточно однозначен.

Генетически родственны АС продукты их восстановления — ациклические многоатомные спирты с амино-группами — аминодезоксисахароспирты* (III) (АСС). Наконец, близкими к АС и АСС веществами следует считать аминодезоксипроизводные циклитов, т. е. полиоксипицлогексанов, называемые инозаминами⁵⁻⁶ (IV):



В течение длительного времени были известны лишь два представителя АС — оба вещества природного происхождения: 2-амино-2-дезокси-D-глюкоза (глюкозамин, 1878 г.) и 2-амино-2-дезокси-D-галактоза (галактозамин, 1914 г.), конфигурация которых установлена только в 1937—1939 гг.⁷ и в 1945 г.⁸, соответственно. Отдельные синтетические АС и АСС получены еще Фишером с сотрудниками^{9, 10}, Фрейденбергом, Гельферихом, Оле и другими исследователями. Особый интерес к АС возник в связи с обнаружением в продуктах глубокого расщепления антибиотика стрептомицина 2-(N-метиламино)-2-дезокси-L-

* Аминодезоксисахароспирты с амино-группой у первичного углеродного атома принято называть гликаминами¹; этот термин предложено применять для аминодезоксисахароспиртов вообще⁴.

глюкозы¹¹, а затем и других аминосахаров в составе различных антибиотиков. В качестве составных частей антибиотиков найдены также отдельные инозамины⁵. С другой стороны, все более привлекало внимание нахождение АС в биологически важных полисахаридах и протеинах. В связи с этим за последние 15 лет опубликовано большое количество работ по усовершенствованию старых и разработке новых методов синтеза АС и АСС и изучению их свойств, а также по установлению строения ряда АС природного происхождения.

Значение АС в настоящее время определяется тем, что они входят в состав важных высокомолекулярных веществ, находящихся в животных организмах, в ряде случаев обладающих биологической активностью, и участвуют в обмене веществ. Они также содержатся в составе организмов бактерий, панцирей крабов, насекомых, в грибах, в веществах почвы. АС являются компонентами ряда антибиотиков, олигосахаридов женского молока. Ведутся работы по использованию синтетических АС и АСС в качестве лекарственных, поверхностноактивных и исходных веществ для получения полимерных материалов и т. п.

Имеется ряд обзорных работ^{2, 12-18} и справочных таблиц¹⁹, частично или целиком посвященных АС; особенно следует отметить статью Фостера и Гортона^{18.*} В настоящем очерке сделана попытка представить современное состояние данной области. Мы считали целесообразным ограничиться изложением вопроса об аминопроизводных простых сахаров. Что касается химии аминополисахаридов, то эта тема по своему объему и значению заслуживает быть изложенной особо (см. обзоры^{17, 18, 20-24}).

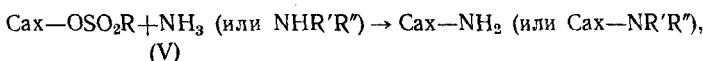
II. СИНТЕЗ АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОВ И АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОСПИРТОВ

Методы синтеза АС и АСС можно подразделить на три группы: 1) непосредственное введение амино-группы в сахара сюда относятся и специфические методы получения 2-амино-2-дезоксиальдоз и 1-амино-1-дезоксикетоз; 2) введение в сахара азотсодержащих групп и превращение последних в амино-группы; 3) преобразование АС в другие АС и АСС.

Ниже рассматриваются перечисленные методы в указанной последовательности.

1. Непосредственное введение амино-группы в сахара

a. *Введение амино-группы путем замещения.* Наиболее широко применяется введение в молекулы сахаров (или сахароспиртов) амино-групп действием амиака (аминов) на легко доступные сульфонильные эфиры сахаров²⁵ (V) по схеме:



где R, R', R'' — алкилы или арилы; Сах — остаток молекулы моносахарида или полиола (без OH).

Реакция протекает с различной степенью трудности, в зависимости от положения в молекуле сахара заменяемого остатка, от строения сахара, природы действующего амина. Не отмечено разницы при взаимодействии амиака с различными эфирами (на примере 3-*p*-толуол-, 3-этан-, 3-нафтилинсульфонильных эфиров 1,2 — 5,6-диизопропилен-*D*-глюкозы²⁶). Однако с эфирами *p*-нитробензолсульфокислоты вместо замещения идет сольволиз²⁷.

* Примечание при корректуре. См. также недавно опубликованные обзоры²⁸²⁻²⁸⁴.

Существует мнение, что бензолсульфонильные эфиры реагируют с аминами легче, чем *p*-толуолсульфонильные^{28, 29}. Хотя, как известно, замещение у вторичного С-атома происходит гораздо труднее, чем у первичного, описаны случаи непосредственного получения соответствующих аминопроизводных: 2-*p*-толуолсульфонил-3,5-метилен-1,4-ксилитан с хорошими выходами реагирует с бутиламином при 120° и с анилином при 140°^{30,*}.

Сравнительно трудно происходит также замещение в положение 1 кетоз²⁶, что, однако, не имеет практического значения, так как соответствующие аминопроизводные удобнее получать методом перегруппировки Амадори (см. ниже).

Скорость реакции, очевидно, сильно зависит от пространственных факторов: 1,5-ди-О-бензолсульфонил-*D*-маннит реагирует с анилином при 25°, в то время как соответствующее 2,4—3,5-диметиленпроизводное реагирует только при 42-часовом кипячении в диоксане²⁸. По-видимому, замещение соответствующих остатков на амино-группу должно идти легче для соединений с открытой цепью (АСС, меркаптали сахара), чем для АС, как это показано при действии NaI³¹.

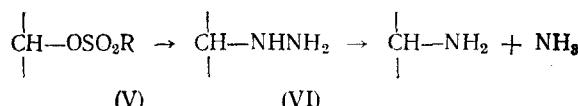
Как правило, замещение с образованием АС и АСС удается осуществить лишь когда соседние OH-группы блокированы заместителями, не отщепляющимися при аминировании. В противном случае образуются ангидросоединения, которые могут подвергаться дальнейшим превращениям²⁵. Однако 5-хлор-1,4-ангидроксилит с водным аммиаком и рядом аминов гладко дает 5-аминопроизводные 1,4-ангидроксилита³². Аналогично метил-6-*p*-толуолсульфонил-*a*-*D*-глюкозид с NH₃ в метаноле превращается в метил-6-амино-6-дезокси-*a*-*D*-глюкозид³³. В то же время из аналогичного галактозида получается не аминосахар, а ангидрогалактозид³⁴.

Взаимодействие сульфонильных эфиров с аминами и другими нуклеофильными реагентами происходит с вальденовским обращением по механизму S_N2³⁵. Это подтверждено кинетическими данными: реакция идет по уравнению второго порядка и скорость ее зависит от степени нуклеофильности реагента³⁶. На основании данных Копа и Шен³⁵ была исправлена конфигурация некоторых ранее полученных АС^{37, 38}.

Значение природы амина показано на примере взаимодействия 1,2—3,4-дизопропилиден-6-*p*-толуолсульфонил-*D*-галактозы с 16 различными ароматическими аминами в бутиловом спирте при 100°. Скорость реакции оказалась тем большей, чем выше основность действующего амина: выходы АС хороши с анилинами, толуидинами, анилином; в то же время, с нитроанилинами, дихлоранилином и другими малоосновными аминами реакция шла весьма медленно³⁶.

Побочно образуются гликозеены, а также вторичные и третичные амины^{25, 39} типа (Cax)₂NH и (Cax)₃N. Неожиданно из 6-иод-1,2—3,4-дизопропилиден-*D*-галактозы и NH₃ в метаноле получено 6-метиламинопроизводное галактозы, что объяснено действием на получающийся первоначально АС иодистого метила, образующегося в ходе реакции³⁹.

Гораздо легче чем с растворами аммиака сульфонильные эфиры реагируют с жидким гидразином. Поэтому предложен метод синтеза АС (в частности с амино-группой у вторичного углерода) гидрогенолизом гидразинпроизводных (VI), что позволяет обойти затруднения, наблюдающиеся при непосредственном действии аммиака⁴⁰:



* Примечание при корректуре. Легко происходит замещение метансульфонильной группы в 3-О-метансульфонил-1,2—5,6-ди-О-изопропилиден-4-О-бензоил-*D*-манните²⁸⁵.

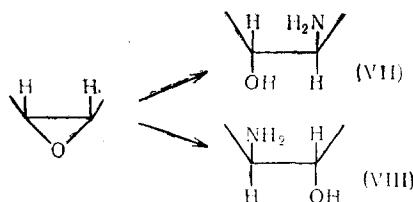
Однако при реакции сульфонильных эфиров сахаров с гидразином (при 150°) протекают многочисленные побочные реакции: образование двухзамещенных гидразинов (симметричного и несимметричного), трехзамещенного гидразина, а кроме того продуктов восстановления — дезоксимонозы и меркаптана⁴¹. Важную роль играют пространственные факторы: с гидразином взаимодействует только α -, но не β -аномер метил-3,5-изопропилиден-2-*p*-толуолсульфонил-*L*-ксилозида⁴².

Не удалось ввести гуанидино-группу при действии гуанидина в метаноле при 100 и 140° на 1,2—5,6-дизопропилиден-3-*p*-толуолсульфонил-*D*-глюкофуранозу и 1,2—3,4-дизопропилиден-6-*p*-толуолсульфонил-*D*-галактопиранозу; происходит только сольволиз сульфонильной группы^{43, 44}.

Используется также и наиболее старый метод¹⁰ замещения на амино-группу атома галоида в галоидопроизводных сахаров и сахароспиртов, особенно для получения АС (см. например, ^{30, 32, 45}). При действии аммиака на 1-хлордиметиленксилит не отмечено образования вторичного амина, в то время как с соответствующим сульфонильным эфиром это имело место³⁰.

Для получения галоидопроизводных разработан метод действия на сахара галоидсодержащих комплексов трифенилfosфита; при этом в отдельных случаях наблюдается миграция алкилиденовой защиты⁴⁶. Предложено введение галоида при действии галоидных алкилов на фосфиниты сахароспиртов⁴⁷.

б. Присоединение аммиака и аминов к окисям сахаров широко используется в синтезах АС^{48, 49}. При расщеплении окисного кольца в этой реакции образующиеся OH- и NH₂-группы становятся в *транс*-положение, и процесс в общем случае идет в двух направлениях, с образованием двух возможных изомерных АС (VII) и (VIII):



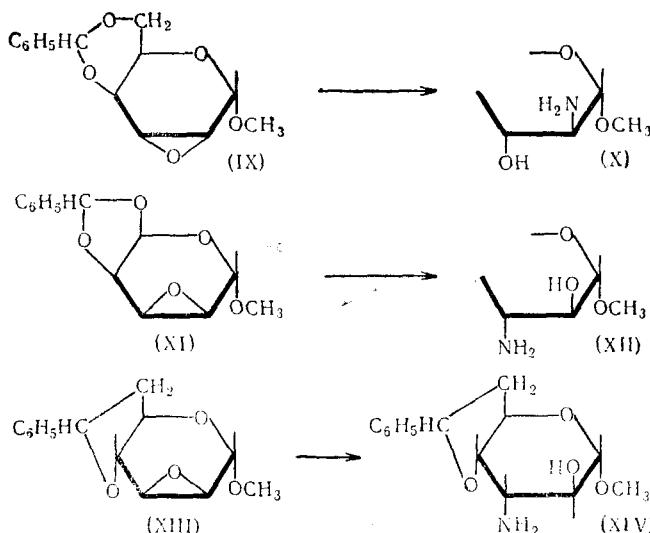
Из 5,6-ангидридов гексофураноз получаются только 6-аминопроизводные^{50, 51}. В других случаях выход изомеров зависит от строения молекулы ангидрида, в частности, наличия дополнительных колец. Например, при аммонолизе метил-2,3-ангидро-4,6-*O*-бензилиден- α -*D*-гулозида (IX) получено только производное 2-амино-2-дезокси-*D*-идозы (X), а из соответствующего талозида (XI) — производное 3-амино-3-дезокси-*D*-идозы (XII)⁵².

2,3-Ангидроманнозид (XIII) образует только 3-амино-3-дезокси-*D*-альтрозид (XIV)⁵³. Цикл раскрывается с образованием групп в аксиальном положении.

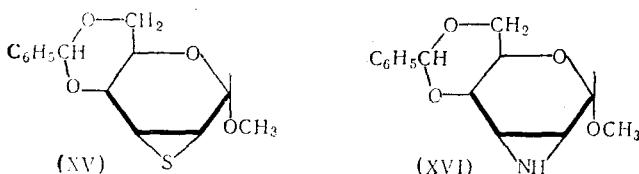
Вместо ангидридов предложено использовать непосредственно дисульфонильные эфиры и вести аммонолиз в присутствии метилата натрия: при этом первоначально образуется α -ангидрид, который сразу же присоединяет аммиак. Так, из метил-4,6-*O*-бензилиден-2,3-ди-*O*-толуолсульфонил- α -*D*-галактопиранозида получаются соответствующие производные 2-амино-2-дезокси-*D*-идозы и 3-амино-3-дезокси-*D*-идозы с выходами 46 и 26%⁵⁴.

Присоединение аммиака к α -окисям часто применяется для получения АС с амино-группой у вторичного углерода. В то же время отме-

чается, что использование 5,6-ангидридов для получения 6-аминогексоз менее выгодно, нежели прямое замещение сульфонильных групп⁵⁵.

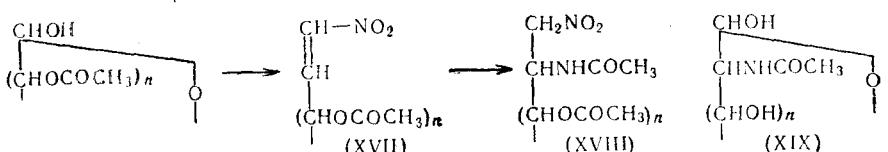


Попытка применить вместо α -ангидридов для получения серусодержащих АС соответствующий тиоаналог (эписульфид) не дала результатов: метил-2,3-эпитетио- α -D-аллопиранозид (XV) реагирует с аммиаком только при 100° с образованием полимера⁵⁶. В качестве возможного исходного вещества в синтезе АС получен α -этilenенимин⁵⁷ (XVI):



Вместо α -окисей возможно применение β -окисей, которые, как показано на примере диангидроксилита, способны расщепляться аммиаком (аминами) при 140° в соответствующие АСС⁵⁸.

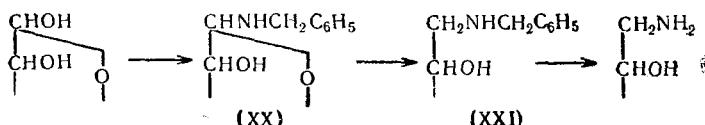
в. Присоединение аммиака к непредельным производным сахаров. При конденсации нитрометана с ацетилированными альдозами по обычной схеме получаются 1'-нитрозамещенные непредельные спирты (XVII), способные присоединять аммиак по двойной связи с образованием нитроацетамидополиолов (XVIII):



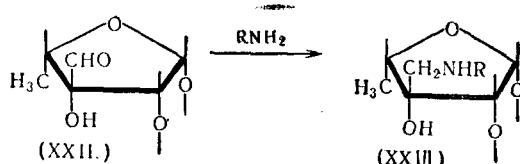
Последние превращают в натриевые производные и затем обрабатывают H_2SO_4 для снятия нитро-группы, причем получаются ацетилированные АС (XIX). Обычно получается один эмипер. Этим путем синтезированы из D- и L-арабинозы D- и L-маннозамины, соответственно⁵⁹, а из D-ксилозы — D-гулозамин, идентичный с природным веществом, полученным при расщеплении антибиотика стрептотрицина⁶⁰.

Интересно сообщение Паульсена о получении через непредельные нитросоединения производных 5-амино-5-дезоксиальдоз⁶¹.

г. Восстановительное аминирование альдоз и производных альдо-
ных кислот аммиаком или аминами в присутствии гидрирующих ката-
лизаторов приводит к образованию АС (см.⁶²). Наилучшие выходы
достигаются, если исходить из N-бензилгликозиламинов (XX), перво-
начально образуются N-бензилгликамины (XXI), которые превращают
гидрогенолизом в АС.



Этим путем из ω -al-карбонильных производных альдоз можно полу-
чить АС. Такое превращение осуществлено на стрептомицине, состав-
ная часть которого — стрептоза (3-C-формил-1-ликсометилоза) (XXII)
превращается в остаток АС (XXIII) по схеме:

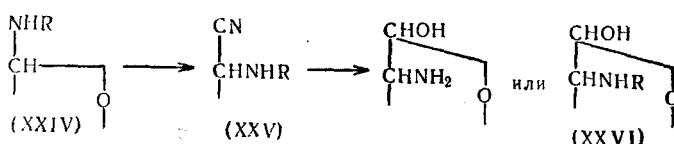


где $R = \text{H}, \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_9\text{H}_{19}, \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{C}_{14}\text{H}_{29}, \text{C}_{16}\text{H}_{33}$. Полученные N-алкил-
стрептомицины обладают антибактериальной активностью⁶⁴.

Восстановлением амида альгиновой кислоты получен полисахарид
с CH_2NH_2 -группами⁶⁵.

2. Методы синтеза 2-амино-2-дезоксиальдоз и 1-амино-1-дезоксикетоз

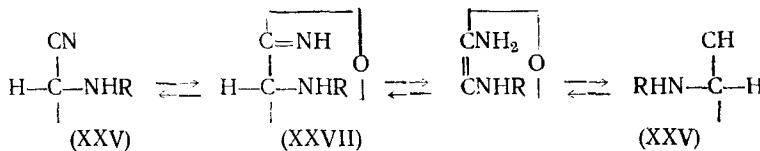
а. Аминонитрильный синтез. Обычный аминонитрильный синтез, ис-
пользованный еще Фишером⁹ для синтеза глюкозамина, преобразован
Куном и сотрудниками в чрезвычайно плодотворный метод, при помо-
щи которого получен ряд представителей 2-амино-2-дезоксиальдоз⁶⁶. Ис-
ходят из N-гликозидов альдоз (XXIV), которые с синильной кислотой
дают аминонитрилы (XXV); последние подвергают частичному гидриро-
ванию и гидролизу:



Агликоны бензил или арил (или остаток флуорена⁶⁷) отщепляются в
условиях гидрирования и получаются АС с первичной амино-группой;
N-алкилгликозиды дают N-алкилзамещенные АС (XXVI, $R = \text{алкил}$).

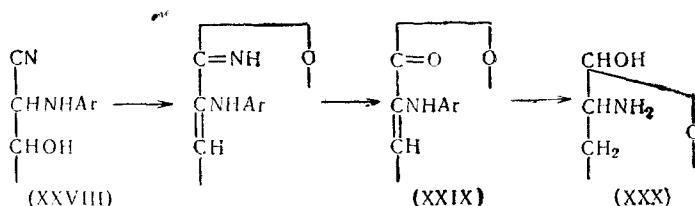
В смеси эпимерных АС, образующихся при этом синтезе, преимуще-
ственно содержится эпимер, имеющий амино-группу в транс-положении
по отношению к ОН у соседнего углерода. Найден способ направленной
эпимеризации; например, нитрилы N-бензилманнозаминовой и N-бен-
зилглюкозаминовой кислот (из бензиларабинозиламина) при нагрева-
нии в разбавленных спиртовых растворах образуют равновесные смеси

($\approx 1:1$), из которых добавкой бензина выделяли первый нитрил. Его гидрированием получен маннозамин с выходом 40%, считая на исходную арабинозу⁶⁹. Аналогично получали D-талоз- и D-аллозамины⁶⁷. Эпимеризация аминонитрила (XXV) предположительно идет через иминолактон (XXVII):

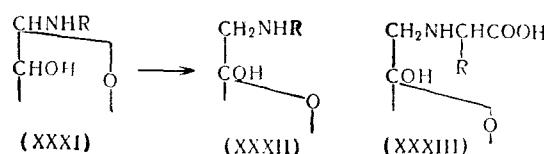


В отдельных случаях практически получается один АС, например, из треозы получена главным образом 2-амино-2-дезокси-D-ксилоза⁶⁹.

Из N-фенил-D-гексозаминонитрилов (XXVIII) при действии щелочи образуются иминогексозеен-(2,3)-лактоны-(1,4) (XXIX), гидрируемые в 2-амино-2,3-дидезоксигексозы (XXX)⁷⁰:

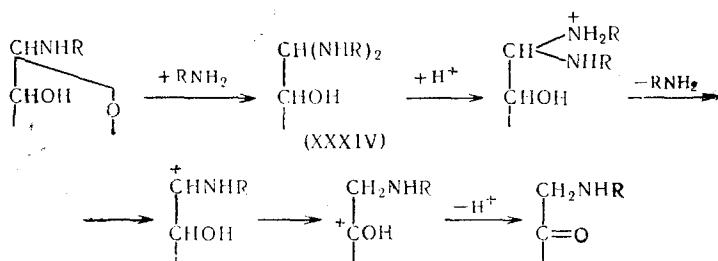


б. Перегруппировка Амадори и обратная перегруппировка Амадори. Перегруппировка Амадори — превращение N-гликозидов альдоз (XXXI) в N-замещенные 1-амино-1-дезоксикетозы (XXXII) является наиболее целесообразным методом получения соединений (XXXII)^{13, 16, 71, 72}:

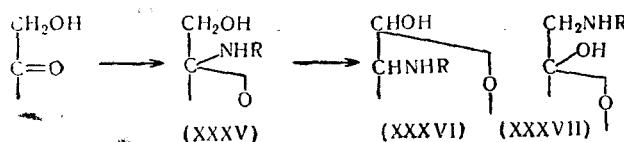


Выход продукта увеличивается с повышением основности амина, используемого для образования N-гликозида^{73, 74}. Первоначально реакция была применена к N-арилгликозидам, но впоследствии распространена на N-алкильные производные^{75, 76, 77}, производные жирноароматических аминов⁷⁸, а также аминокислоты, из которых образуются 1-карбоксиал-киламино-1-дезоксикетозы (XXXIII)^{79, 80, 81}. Соединения типа (XXXIII) особенно интересны, так как обнаружены в печени и микроорганизмах⁸². Аналогично N-гликозиды уроновых кислот превращаются в N-замещенные кетокислоты^{83, 84}.

По Михелью⁸⁵, механизм перегруппировки Амадори включает стадию промежуточного образования N,N-бисацетала (XXXIV), который присоединяет протон и превращается далее по схеме:



Работами главным образом Хейнса с сотрудниками исследована реакция, обратная перегруппировке Амадори. Эта реакция, катализируемая кислотами или солями, позволяет из кетоз получать 2-амино-2-дезоксиальдозы и их производные. Реакция идет с кетозиламином или с N-алкилкетозидами (XXXV), в том числе и с производными аминокислот и пептидов.⁸⁶⁻⁸⁹



где R=H, алкил, $\text{CH}(\text{R}^1)\text{COOH}$.

Из фруктозиламина образуется смесь глюкоз- и маннозамина; при взаимодействии фруктозы с аминокислотами получаются соответствующие 2-карбоксиалкиламинопроизводные эпимеров (XXXVI). Одновременно получаются N-производные 1-амино-1-дезоксикетоз (XXXVII).

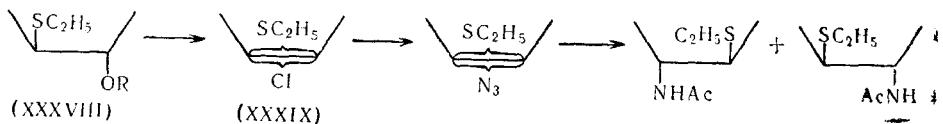
С помощью представлений о перегруппировке Амадори объясняют механизм сложных реакций биосинтеза АС^{16,90} и аминокислот⁹¹, а также реакции меланоидинообразования (реакция Майяра)^{16,92-94}.

3. Введение в сахара азотсодержащих групп и превращение последних в амино-группы

а. Разработаны новые приемы превращения фенилгидразонов сахаров в АС⁹⁵. Восстановлением фенилгидразонов^{95,96} или оксимов⁹⁷ оксопроизводных моноз получают АС. В связи с тем, что разработан метод избирательного окисления альдоз до 4-оксоальдоз, намечено использование последних для синтеза 4-амино-4-дезоксиальдогексоз⁹⁸.

Обычный метод присоединения нитрометана к альдозам позволяет получать нитросоединения, гидрируемые в амины. Этим путем из 1,2-изопропилиден-5-al-D-ксилозы получена смесь стереоизомерных 6-амино-6-дезокси-D-глюкозы и L-идозы⁹⁹.

б. Спиртовые гидроксили (через сульфонильную группу или атом галоида) в молекуле сахара можно заменять на азидную, CN-, фталоимидную и другие группировки, которые затем обычными методами превращают в амино-группу. Так, например из 6-p-толуолсульфонильного эфира α-метилглюкозида через азидное производное получена 6-амино-6-дезокси-D-глюкоза³³. Бэкер с сотрудниками¹⁰⁰ вводили азидную группу, используя ион эписульфония (XXXIX), получаемый при действии тионилхлорида на этилмеркаптопроизводные сульфонильных эфиров сахаров (XXXVIII):



В ходе реакции происходят изомеризация и обращение конфигурации. Интересно, что подобные превращения осуществлены в молекулах нуклеозидов¹⁰¹.

Недавно Бэкером с сотрудниками показана возможность непосредственного замещения метансульфонильной группы у вторичного углеродного атома на азидо-группу, что позволило получить производные 4-амино-4-дезокси-D-глюкозы¹⁰².

Фталимидный метод не получил широкого применения, хотя использование в качестве растворителя диметилформамида позволяет провести взаимодействие сульфонильных эфиров сахаров с фталимидом калия в сравнительно мягких условиях (при 90° и ниже); фталимидные производные АС (ACC) расщепляют нагреванием с гидразином в спиртовом растворе⁴⁵.

Взаимодействием сульфонильных эфиров сахаров с этиленимином получены этиленимино- и из них β-хлорэтиламинопроизводные, представляющие интерес как противораковые средства (см. ниже)¹⁰³.

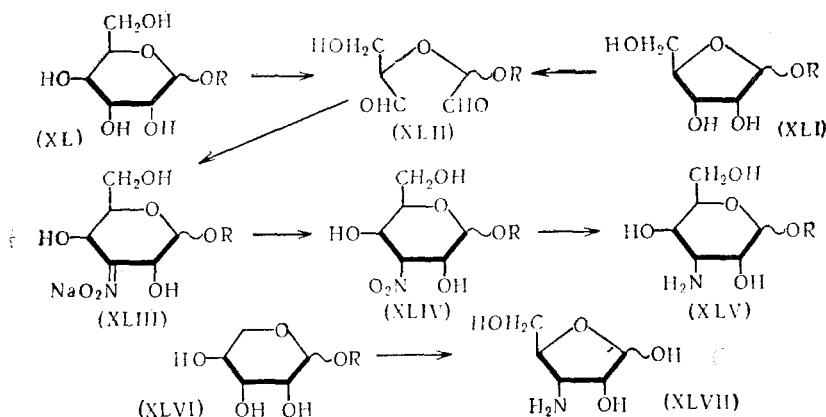
Описана конденсация моноз с акрилонитрилом (с последующим гидрированием продукта конденсации)³⁹ или с эфирами кротоновой кислоты с последующим присоединением амина по двойной связи¹⁰⁴.

В целлюлозу алкильные радикалы с амино-группами вводили, используя эпокси- и диаминоэпоксиамины, присоединяющиеся по месту OH-групп¹⁰⁵,¹⁰⁶.

Первичную сульфонильную группу можно заместить непосредственно, или получив предварительно иодид, на остаток CN; иодопроизводные путем замещения можно превратить также в нитросоединения¹⁰⁷. Гидрированием образующихся цианистых производных, очевидно, возможно получить аминопроизводные сахаров с группировкой CH₂—CH₂—NH₂.

в. Использован также прием *получения АС из моноз через уроновые кислоты и их нитрилы, восстановляемые в АС*. Этим путем из производных глюкозамина синтезирована 2,6-диамино-2,6-дизеокси-D-глюкоза (неозамин)¹⁰⁸. Уроновые кислоты легко получаются каталитическим окислением альдоз кислородом по Хейнсу¹⁰⁹.

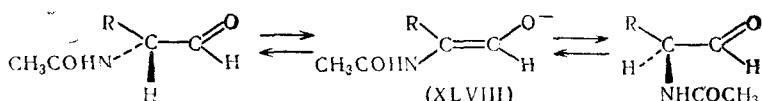
г. Разработан синтез 3-амино-3-дезоксимоноз из диальдегидов, которые образуются при окислении периодатом гликозидов гексоз и пентоз и циклизируются при действии нитрометана в 3-нитропроизводные альдоз. Если исходить из гексапиранозидов или пентафуранозидов (XL) и (XL I) через диальдегид (XL II) получаются нитропроизводные гексоз (XL IV) и из последних соответствующие 3-амино-3-дезоксигексозы (XL V)¹¹⁰. Из пентапиранозидов (XL VI) получаются диальдегиды, превращаемые в 3-амино-3-дезоксипентозы (XL VII)¹¹¹:



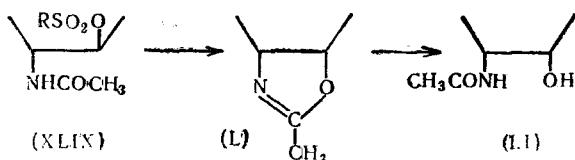
Найден способ эпимеризации у C₄ Na-производных нитросоединений (XLIII) при хранении в водных растворах. Этим путем из метил- α -D-глюкопиранозида получена смесь 3-аминопроизводных D-глюкозы, D-маннозы, D-галактозы и D-талозы, с преимущественным содержанием двух последних¹¹². Из левоглюкозана получена смесь стереоизомерных 1,6-ангидро-3-амино-3-дезоксигексоз гуло-, альтро- и идо-конфигурации¹¹³. Для циклизации диальдегидов вместо нитрометана можно применять фенилигидразин с последующим гидрогенолизом образующегося азосоединения¹¹⁴.

4. Методы преобразования АС в другие АС и АСС

а. **Эпимеризация АС.** Найдена возможность непосредственной эпимеризации N-ацетилглюкозамина в N-ацетилманнозамин¹¹⁵, N-ацетил-D-галактозамина — в N-ацетил-D-талозамин¹¹⁶. В присутствии 0,7 N NH₄OH 2-ацетамидо-2-дезокси-D-рибоза превращается в равновесную смесь с эпимером в соотношении 2:1. Это же равновесие устанавливается, если исходить из эпимерного вещества — 2-ацетамидо-2-дезокси-D-арabinозы. Соответствующие моносахариды в этих условиях не эпимеризуются. Легкость превращения в случае ацетамидаальдоз объясняется индуктивным эффектом ацетамида-группы; допускается промежуточное образование енолятного иона (XLVIII)¹¹⁷:



б. **Вальденовское обращение при реакциях замещения АС и АСС.** Сольволиз α -сульфонильных эфиров N-ацетилированных АС (АСС), имеющих указанные группы в транс-положении (XLIX), проходит с вальденовским обращением через промежуточное оксазолиновое кольцо (L), которое далее разрывается, в результате чего получаются N-ацетил-АС(АСС) (LI) с обращенной конфигурацией¹¹⁸.



Практически сольволиз осуществляется действием уксуснокислого натрия при нагревании в среде метилцеллозольва (2-метоксиэтанола). Этот метод широко применяется в синтетической практике (примеры^{119–123}).

в. **Удлинение и укорочение цепи АС** обычными методами позволяет переходить от 2-амино- к 3-аминопроизводным альдоз и обратно. Так. Кун и сотрудники, наращивая углеродную цепь действием HCN, получили из 2-амино-2-дезоксипентоз и -гексоз, соответственно, 3-амино-3-дезоксигексозы и -гептозы^{124, 125}. Наоборот, окислением 3-аминопроизводных периодатом получены 2-амино-2-дезоксиальдозы; они образуются также при окислении соответствующих меркапталей надпропионовой кислотой¹²⁶.

Укорочение цепи с нередуцирующим концом производят окислением фуранозидов аминогексоз периодатом и последующим восстановлением ω -al-группы. Наконец, сочетанием методов удлинения цепи и последующего укорочения с нередуцирующим концом можно достичь «передвижки» амино-группы — превращения 2-амино-2-дезоксигексоз в 3-амино-3-дезоксигексозы и -пентозы¹²⁵.

г. **Восстановление АС и окисление АСС.** Восстановление 1-амино-1-дезоксикетоз приводит, в зависимости от условий, к смеси или индивидуальному АСС¹²⁷. (Примеры восстановления аминоальдоз см.¹²⁸). Окисление 1-ацетамило-1-дезоксисахароспиртов ферментами Acetobacter suboxydans позволило получить 1-ацетамило-1-дезоксикетозы^{129, 130}.

Из вышеизложенного видно, что в настоящее время существует ряд методов получения АС с амино-группами у первичных С-атомов и у

ТАБЛИЦА 1

**Синтетические аминодезоксисахара и N-замещенные аминодезоксисахара
(полученные в свободном виде и в виде O и N-производных)***

Наименование сахаров	Положение и название азотсодержащих групп	Ссылки на литературу	Наименование сахаров	Положение и название азотсодержащих групп	Ссылки на литературу
1	2	3	1	2	3
<i>1. Аминодезоксипроизводные сахара</i>					
D-Треоза	2-амино	131,132	D-Глюкоза	6-алкиламинозамещенные	50,144
D-Эритроза	2-амино	131,132	D-Глюкоза	6-фениламино	138
D-Арабиноза	2-амино	69	D-Глюкоза	6-бензиламино	138,144
D-Арабиноза	3-амино	119	D-Глюкоза	6-дibenзиламино	51,144
L-Арабиноза	2-амино	133	D-Глюкоза	5-пиридино	145,146
L-Арабиноза	3-амино	125	D-Глюкоза	6-морфолино	51
L-Арабиноза	5-амино	134	D-Глюкоза	6-пирролидино	51
D-Ксилоза	2-амино	69	D-Глюкоза	6-пиперидино	51,144
D-Ксилоза	3-амино	131	D-Глюкоза	6-гуанидино	50
D-Ксилоза	5-амино- и 5-аминозамещенные	95,96,136	D-Глюкоза	6-(2-хлорэтил)-аминозамещенные	55,138
D-Ксилоза	2,5-диамино	136	D-Глюкоза	6-аланино	147
D-Ликсоза	2-амино	38,69	D-Глюкоза	2,6-диамино	108
L-Ликсоза	2-амино	42	D-Глюкоза	2-амино- и 2-аминозамещенные	19
D-Рибоза	2-амино	38,69,117	D-Глюкоза	2-амино	19,60
D-Рибоза	3-амино	111,119,137	D-Глюкоза	3-амино	113,122,125
D-Рибоза	5-ди-(2-хлорэтокси)-амино	103, 138	D-Гулоза	2-амино	19
D-Рибоза	5-(2-хлорэтил)- этиламино	138	D-Гулоза	3-амино	19,52,54
D-Рибоза	3,5-диамино	38	D-Гулоза	2-амино	52,113,122
L-Рибоза	2-амино	40	D-Идоза	3-амино	19
L-Рибоза	3-амино	111	D-Идоза	2-амино	122
D-Аллоза	2-амино	19,67	D-Идоза	3-амино	148
D-Аллоза	3-амино	27,37,53,97, 113	D-Идоза	5-амино	99
-Аллоза	3-этиламино	139	D-Манноза	2-амино- и 2-аминозамещенные	19,59,68,93
-Аллоза	3-этил-(2-хлорэтокси)-амино	139	D-Манноза	3-амино	112,124,149
-Аллоза	3-(2-хлорэтил)-амино	139	D-Манноза	4-амино	8
D-Аллоза	2,3-имино	57	D-Манноза	2,3-диамино	150
D-Альтроза	2-амино	19,43,140	D-Манноза	2-амино	19,59
D-Альтроза	2-метиламино	43	D-Талоза	2-амино	19,54,67
D-Альтроза	2-гуанидино	43	D-Талоза	3-амино	112
D-Альтроза	3-амино	56,113,126	D-Глюко-D-гулогептоза	3-амино	125
D-Галактоза	2-амино	19	D-Глюко-D-идогептоза	3-амино	125
D-Галактоза	3-амино	112,125	D-Манно-D-гала- гептоза	3-амино	125
D-Галактоза	6-амино	36,141	D-Трео-пентулоза	5-амино	129
D-Галактоза	6-метиламино	39	D-Эритро-пентулоза	5-амино	129
D-Галактоза	6-диметиламино	142	D-Ксилогексулоза	5-амино	130
D-Галактоза	6-ариламино- замещенные	36	D-Ксилогексулоза	6-метиламино	130
D-Галактоза	6-ди-(2-хлорэтокси)-амино	103	D-Сорбоза) 1-амино- и 1-амино- замещенные	71
D-Глюкоза	2-амино- и 2-аминозамещенные	19,93	D-Тагатоза) 1-амино- и 1-амино- замещенные	76,83,89,103, 151—153
D-Глюкоза	3-амино	97,112,114	D-Фруктоза		
D-Глюкоза	3-диметиламино	143			
D-Глюкоза	4-амино	102			
D-Глюкоза	6-амино	33,50,55,99			
<i>II. Аминодезоксипроизводные дезоксисахаров</i>					
2-Дезокси-D-рибоза	3-амино	100	6-Дезокси-L-глактоза	2-амино	155,156
6-Дезокси-D-альтроза	3-амино	154	6-Дезокси-L-глактоза	3-амино	157
3-Дезокси-D-глактоза	2-амино	70	6-Дезокси-D-глюкоза	2-амино	158

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

1	2	3	1	2	3
6-Дезокси-D-глюкоза	3-амино	159	3-Дезокси-D-манноза	2-амино	70
6-Дезокси-D-глюкоза	3-диметиламино	159, 160	6-Дезокси-D-манноза	3-амино	162, 163
4,6-Дидезокси-D-глюкоза	3-диметиламино	161	6-Дезокси-D-талацоза	2-амино	164
6-Дезокси-L-глюкоза	2-амино	158	6-Дезокси-L-талацоза	3-амино	157
6-Дезокси-L-глюкоза	3-амино	157	6-Дезокси-L-ксилогексулоза	5-амино	130
6-Дезокси-L-глюкоза	3-диметиламино	159	3-Дезокси-D-фруктоза	1-амино	165

* Примечание при корректуре. Опубликованы также данные о синтезе 2-амино-2-дезокси-L-ксилозы²⁸⁰; 2,6-диамино-2,6-дидезокси-D-галактозы²⁸⁷; 2,4-диамино-2,4-дидезокси-D-глюкозы²⁸⁸; 2,6-диамино-2,6-дидезокси-L-идозы²⁸⁹; 3-амино-3-дезокси-D-альдро-У-манногептозы; 3-амино-3-дезокси-D-малтозы²⁹⁰; 2,7-ацети-4-амино-4-дезоксигептозы²⁹¹; 3-амино-3,5-дидезокси-L-идозы²⁹²; 2-амино-2,6-дидезокси-D-маннозы²⁹³; 2-амино-2,6-дидезокси-D-талацозы²⁹⁴; усовершенствован синтез 6-амино-6-дезокси-D-глюкозы²⁹⁵; 2-дезокси-2-амино-D-талацозы (талозамина)¹¹⁶; маннозы²⁹⁶, 2-амино-2,6-дидезокси-D-талацозы²⁹⁷, 4-амино-4-дезокси-L-эрритрозы²⁹⁸, 4-амино-4-дезокси-D-ликсозы²⁹⁹, 6-амино-6-дезокси- и 1,6-диамино-1,6-дидезокси-D-сorbitозы³⁰⁰, 3-амино-3,5-дидезокси-D-ксилозы³⁰¹, производных 5,6-диамино-5,6-дидезокси-D-глюкозы и L-идозы³⁰⁷; усовершенствован синтез 6-амино-6-дезокси-D-глюкозы²⁹⁵, 2-амино-2-дезокси-D-талацозы (талозамина)¹¹⁶. См. также данные о получении аминопроизводных крахмала^{308, 309}, цефлоподозы³¹⁰.

вторичных в положениях 2 и 3, а также соответствующих АС. Мало разработаны методы синтеза АС с амино-группой у четвертого С-атома (для пентоз и гексоз) и у пятого С-атома (для гексоз).

В табл. 1 приведены описанные в литературе синтетические АС и их N-замещенные (с алкильными, арильными или гетероциклическими заместителями)*. Многие из этих веществ получены в последние годы (ср. с¹⁸). АС целесообразно разделять на две группы: 1) аминодезоксипроизводные сахаров, и 2) аминодезоксипроизводные дезоксисахаров, и далее классифицировать обычным образом — на альдозы и кетозы и на тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы. Внутри подгрупп АС расположены в порядке алфавита моноз.

III. АМИНОДЕЗОКСИСАХАРА ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

АС получаются при расщеплении ряда сложных природных продуктов, входящих в состав животных и растительных организмов, микроорганизмов, веществ почвы и антибиотиков. В природных веществах первичные амино-группы АС обычно ацилированы, чаще всего остатком уксусной кислоты, а также серной и другими кислотами. Перечень АС природного происхождения приведен в табл. 2.

Как явствует из табл. 2, наряду с наиболее распространенными среди природных АС глюкозамином и галактозамином, другие АС в большинстве случаев также являются аминодезоксиальдогексозами. Встречаются лишь отдельные представители других типов АС. Значительно распространены дезоксирированные АС с CH₂- и CH₃-группами; встречаются N-алкилированные (метилированные) АС, диаминопроизводные. Кроме АС в собственном смысле в природных веществах находятся аминокислоты: 2-амино-2-дезокси-D-галактуроновая, мурамовая (LII) и сиаловые [N-ацильные производные нейраминовой кислоты (LIII)]. Последние генетически связаны с маннозамином, который образуется при их расщеплении.

* Как правило, приводятся лишь последние для данного вещества литературные данные.

Аминодезоксисахара природного происхождения

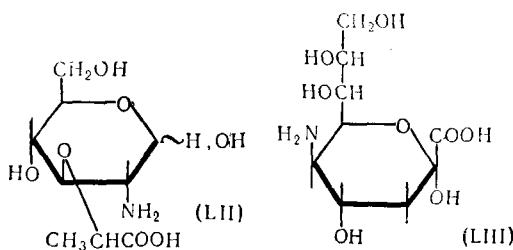
ТАБЛИЦА 2

Наименование	В составе каких природных веществ обнаружены
3-Амино-3-дезокси-D-рибоза	Антибиотик пуромицин ¹⁶⁸
2-Амино-2-дезокси-D-галактоза (галькозамин)	Мукоидные вещества ^{14,167} , полисахариды бактерий ²⁴ , олигосахариды женского молока, ²² , вещества почвы ¹⁶⁸
2-Амино-2,6-дидезокси-D-галактоза (фукозамин)	Полисахариды бактерий ^{24,169}
2-Амино-2,6-дидезокси-L-галактоза	Полисахариды бактерий ¹⁵⁶
2-Амино-2-дезокси-D-галактуроновая кислота	Полисахариды бактерий ^{24,170}
2-Амино-2-дезокси-D-глюкоза (глюкозамин)	Мукоидные вещества ^{14,167} , полисахариды и нуклеотиды бактерий ^{23,24} , хитин грибов, насекомых и раков ²¹ , олигосахариды женского молока ²² , вещества почвы ¹⁶⁸ ; антибиотики: трегалозамин ¹⁷¹ , паромимцицин ¹⁷² , рацемомицин О ¹⁷³ , мономицин ¹⁷⁴ , зигомицин ¹⁷⁵ . *
3-Амино-3-дезокси-D-глюкоза (карозамин)	Антибиотики: канамицин А ^{176,177} канамицин В ¹⁷⁸ , канамицин С ¹⁷⁹
6-Амино-6-дезокси-D-глюкоза	Антибиотик канамицин А ¹⁷⁶
3-Диметиламино-3,6-дидезокси-D-глюкоза (микаминоза)	Антибиотики: магнамицин (карбомицин), лейкомицин ¹⁸⁰ , спирамицин ¹⁸¹
2,6-Диамино-2,6-дидезокси-D-глюкоза (неозамин С)	Антибиотики: неомицин С ^{182,183} , зигомицин ¹⁸⁴ , * паромимцицин II ¹⁹⁴
2-Амино-2-дезокси-3-O-(2-карбоксил)-D-глюкоза (мурамовая кислота)	Нуклеотиды и полисахариды бактерий ^{23,24}
3-Диметиламино-3,4,6-тридезокси-D-ксилогексоза (дезозамин, пикроцин, эритрилозамин)	Антибиотики: метимицин ¹⁸⁵ , неометимицин ¹⁸⁶ , пикромицин ¹⁸⁷ , эритромицин А ¹⁸⁸ , эритромицин В ¹⁸⁹ , эритромицин С ¹⁸⁰ , олеандомицин ¹⁹¹ , нарбомицин ¹⁹²
2-Метиламино-2-дезокси-L-глюкоза	Антибиотики: стрептомицин, дигидрострептомицин, оксистрептомицин, маннозидострептомицины ^{11,64}
2-Амино-2-дезокси-D-гулоза (гулозамин)	Антибиотик стрептотрицин ¹⁹³
2,6-Диамино-2,6-дидезокси-L-идоза (парамоза)	Антибиотики: неомицин В, паромимцицин I ^{194,311}
2-Амино-2-дезокси-D-манноза (маннозамин)	Продукт ферментативного распада сиаловых кислот ¹⁹⁵
3-Амино-3,6-дидезокси-D-манноза (микозамин)	Антибиотики: нистатин ¹⁹⁶ , амфотерицин В ¹⁹⁷ , пимарицин ¹⁹⁸ , трихомицин ¹⁹⁹ , кандинин, кандининцин ²⁰⁰
Сиаловые кислоты	Мукоидные вещества ^{14,195} , полисахариды бактерий ²⁴ , олигосахариды женского молока ²²

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

Наименование	В составе каких природных веществ обнаружены
2-Амино-2-дезокси- <i>D</i> -талоза	Мукопротеидные вещества ²⁰¹
2-Амино-2,6-дидезокси- <i>D</i> -талоза (пневмозамин)	Полисахариды бактерий ¹⁸⁴
1-Дезокси-1- <i>N</i> - <i>o</i> -карбоксифенилрибулоза	Полисахариды бактерий ²⁰²
Замещенные 1-амино-1-дезокси- <i>D</i> -фруктозы	В веществах печени ⁸²
4-Диметиламино-4,6-дидезокси- <i>D</i> -глюкоза (амозамин)	Антибиотик амицетин ²⁰³
3-Диметиламино-2,3,6-тридезокси- <i>L</i> -ликсогексоза (родозамин)	Антибиотики: родомицины, изородомицин ^{204,205} , пирромицин ²⁰⁶
2-Амино-4-ацетамило-2,4,6-тридезоксигексоза	Полисахариды бактерий ²⁰⁷

* Примечание при корректуре. Зигомицин оказался идентичным с паромимицином¹⁹⁴⁻⁸¹².



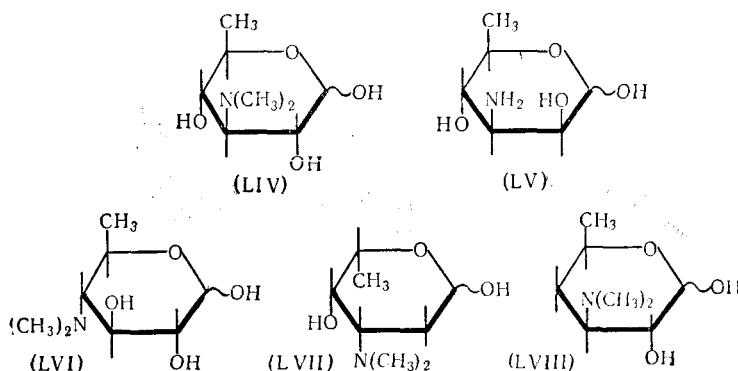
В животных организмах АС находятся по преимуществу в составе так называемых мукополисахаридов: это глюкоз- и галактозамины и сиаловые кислоты, наряду с другими сахарами, гексуроновыми кислотами, аминокислотами, липидами. Мукополисахаридные вещества обычно подразделяют на мукополисахариды, мукопротеиды и муколипоиды, в зависимости от количественного содержания соответствующих компонентов¹⁶⁷. Общепринятой классификации, однако, не существует. Под мукополисахаридами (или иначе аминополисахаридами²⁰⁸) подразумевают гетерополисахариды со значительным содержанием АС и подразделяют их на кислые (содержащие собственно АС, гексуроновые и серную кислоты) и «нейтральные» (содержащие АС и сиаловые кислоты). Мукопротеиды (мукополисахариды) — сложные белки, имеющие в качестве простетических групп мукополисахариды; предложено эти вещества называть также гликопротеидами²⁰⁸. Иначе мукополисахаридные вещества подразделяются на: 1) гликопротеины, 2) мукопротеины и 3) мукопротеиды²⁰⁹; первые два типа веществ имеют прочные ковалентные связи между углеводными и белковыми компонентами, а мукопротеиды представляют комплексы полисахаридов с белками за счет ионных и водородных связей. Мукополисахаридные вещества входят в состав веществ, характеризующих группы крови (группоспецифические полисахариды), в кровяную сыворотку, в вещества слюнной железы, мочи, соединительной ткани, выделений половых органов, эпителиальной слизи пищеварительного тракта, являясь

ются компонентами ферментов и гормонов, злокачественных новообразований и т. д.¹⁶⁷.

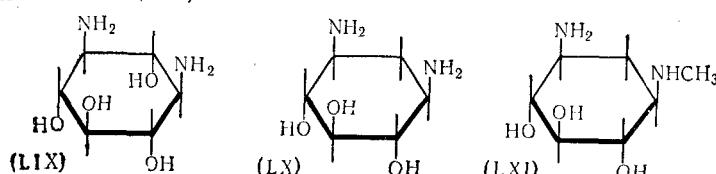
В бактериях наряду с глюкоз- и галактозаминами, мурамовой и сиаловыми кислотами найдены также и более редкие АС: 2-амино-2,6-дидезокси-*D*- и -*L*-галактоза, 2-амино-2,6-дидезокси-*L*-талоза и др. Здесь АС входят в состав полисахаридов и нуклеотидов^{23, 24}.

Еще более разнообразны АС, входящие в состав антибиотиков, главным образом макролидов, стрептомицинов и стрептомициноподобных антибиотиков⁶⁴. По химическому строению антибиотики, содержащие АС, представляют собой, как правило, О-гликозиды АС; антибиотик пуромицин построен по типу N-гликозида (нуклеозида) 3-амино-3-дезокси-*D*-рибозы.

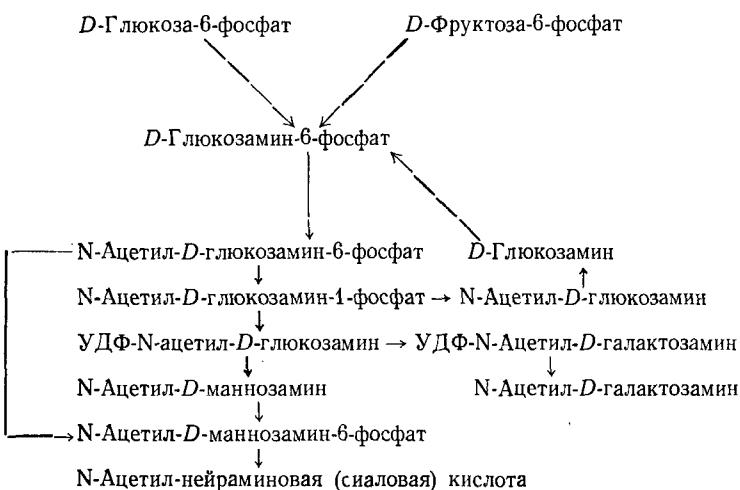
Работами последних лет существенно сокращен список природных АС неизвестной конфигурации и расшифрованы многие АС, входящие в состав антибиотиков. Так, показано, что N-диметиламинодезоксигексоза, названная микаминозой, обнаруженная в составе магнамицина (карбомицина) и других антибиотиков, которой ранее приписывали конфигурацию *D*-альтрозы, является 3-N-диметиламино-3,6-дидезокси-*D*-глюкозой (LIV)^{159, 160}. Микозамин (аминодезоксигексоза антибиотиков нистатина, пимарицина и др.) представляет собой 3-амино-3,6-дидезокси-*D*-маннозу (LV)^{162, 163}. В самое последнее время установлено строение двух других АС, входящих в состав антибиотиков — амозамина и родозамина. Первый из них является представителем 4-аминогексоз, а именно 4-диметиламино-4,6-дидезокси-*D*-глюкозой (LVI)²⁰³; второй — 3-диметиламино-2,3,6-тридезокси-*L*-ликсогексозой (LVII)²⁰⁴. Методами деструкции, исследованием спектров ЯМР и синтезом установлено, что весьма распространенный аминосахар дезозамин (пикронцин, эритролозамин) является 3-диметиламино-3,4,6-тридезокси-*D*-килогексозой (LVIII)^{210–213}. Осуществлен синтез мурамовой^{214, 215}, N-ацетилнейраминовой кислот^{116, 216}:



Из родственных АС веществ в составе природных продуктов, не считая рибофлавина⁶², найдены аминодезоксициклы: стрептамин (LIX) (в стрептомицине и родственных антибиотиках), 2-дезоксистрептамин (LX) (в канамицинах, неомицинах, паромимицине), неоинозамин-2 (IV) (в гигромицине)⁵, N-метил-2-дезоксистрептамин (LXI) (в гигромицине В²¹⁷), 1,3-бис(метиламино)тетраоксициклогексан (в антибиотике актиноспектакине)²¹⁸:



Биосинтез АС описан в ряде работ (обзоры^{17, 208, 219, 220}). Глюкозамин-6-фосфат образуется из 6-фосфатов D-глюкозы или D-фруктозы с участием L-глутамина или NH₃²²¹. Галактозамин образуется из глюкозамина (в виде уридин-дифосфат-N-ацетилпроизводного); нет никаких данных, подтверждающих, что галактозамин образуется из галактозы. С другой стороны, известны ферменты, катализирующие превращения производных глюкозамина в производные маннозамина, а последних — в сиаловые кислоты. Вышеизложенное выражается следующей упрощенной схемой:



В биосинтезе АС важную роль играет витамин А; установлено также, что недостаток витамина С приводит к возрастанию содержания в организме сиаловых кислот и гексозаминов²⁰⁸. Уридиндифосфат (УДФ)-N-ацетилглюкозамин участвует в построении хитина²²².

IV. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОВ

Наиболее детально изучены химические превращения 2-амино-2-дезоксиальдоз, в особенности глюкозамина (обзор¹⁸), и генетически с ними связанных 1-амино-1-дезоксикетоз. Много внимания уделяется синтезу N-ацильных производных глюкозамина, особенно с остатками природных аминокислот, которые являются модельными веществами гликопептидов^{223–235}. Разработан метод избирательного N-ацилирования АС карбоновыми кислотами и аминокислотами без блокирования OH-групп АС^{223, 224}. Подробно изучаются N-сульфированные АС (например^{236, 237}).

Для защиты амино-группы АС предложены 2,5-динитрофенильная²³⁸, бензилсульфонильная²³⁹, N-формильная²⁴⁰, этоксикарбонильная²⁴¹ группы. Описано N-метилирование N-ацетилглюкозамина²⁴².

Синтезированы аналоги глюкозамина, содержащие вместо амино-группы остатки мочевины и тиомочевины; производные мочевины циклизованы в соответствующие производные тетрагидроimidазола²⁴³, полученные также действием изоцианатов на глюкозамин и 1-амино-1-дезоксифруктозу^{244, 245}. Исследовано получение и гидрирование шиффовых оснований глюкозамина²⁴⁶. Получен ряд новых N-глюкозаминидов²⁴⁷, в частности, O-β-(D,L-транс)-2-аминоциклогексилглюкозамиnid²⁴⁸ в качестве модельного вещества антибиотика канамицина.

Исследована скорость гидролиза метилглюкозаминидов²⁴⁹; найдено, что скорости реакций гидролиза и окисления метил-N-ацилглюкозаминидов тем меньше, чем сильнее кислота, образующая ацильный остаток; при окислении наблюдается влияние пространственных факторов²⁵⁰.

Получены 1-хлорзамещенные N-ацилглюкозамины с различными ацилами^{251, 252}, 1-C-фенилзамещенные глюкозамины²⁵³, 1-тиоглюкозамин²⁵⁴, тиоглюкозамины²⁵⁵, 1-fosфат глюкозамина²⁵⁶. Показана нестойкость O-ацетильных производных глюкозамина со свободной NH₂-группой: происходит сольволиз у C₍₃₎ даже в спиртовом растворе в обычных условиях²⁵⁷. Синтезирован 6-тиоглюкозамин²⁵⁸.

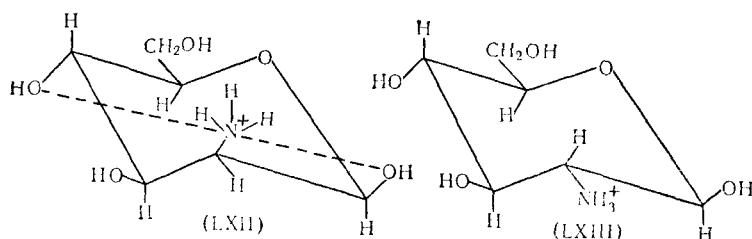
Обзор данных о превращениях АС в производные имидазола и другие гетероциклы см.²⁵⁹. При действии водного аммиака глюкозамин превращается в смесь пиразинов²⁶⁰; пиразины также образуются при кипячении ацетатов глюкозамина или 1-амино-1-дезоксифруктозы в метаноле¹⁶⁵. Так же как и в случае безазотистых сахаров, известковая вода превращает олигосахариды, содержащие остатки глюкозамина, связанные 1,4-связями, в смеси различных изосахариновых кислот²⁶¹.

Дезаминирование метил-4,6-бензилиденглюкозаминида азотистой кислотой приводит к 2,5-ангидро-4,6-бензилиден-D-маннозе, т. е. сопровождается расщеплением гликозидной связи, в то время как соответствующий альтрозид превращается в метил-2,3-ангидро-4,6-бензилиден-D-аллозид²⁴¹.

Получены синтетические полимеры глюкозамина²⁶².

Продолжается активное изучение перегруппировки Амадори²⁶³. При сочетании продуктов Амадори с ароматическими радикалами с солями диазония образуются триазены^{264, 265} или азосоединения за счет реакции с ароматическим ядром²⁶⁶.

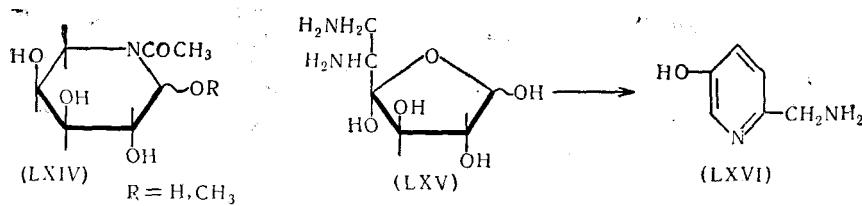
Основность маннозамина в 3 раза меньше, чем основность глюкозамина и вследствие этого при ацилировании первого получаются главным образом O-ацильные производные; хлоридрат маннозамина не способен к мутаротации. Это объяснено образованием устойчивой водородной связи между NH₃⁺ и 1- и 4-OH-группами в маннозамине (LXII), отсутствующей в глюкозамине (LXIII).



Свойства и особенности АС иного строения нежели 2-амино-2-дезоксиальдозы и 1-амино-1-дезоксикетозы, исследованы мало. Так же как и для глюкозамина в ряде случаев, вследствие экранирующего действия NH₃⁺-группы, затруднен кислотный гидролиз O-глюкозидов и ацеталей (кеталей) АС, поэтому обычно подвергают гидролизу N-ацилированные производные. Однако, в зависимости от строения молекулы, возможна реакция и с веществами, имеющими свободную амино-группу: метил-3-амино-3-дезокси- α -D-талопиранозид превращается в хлоридрат АС при нагревании с 2*N* HCl при 98° в течение 2 часов¹¹², т. е. примерно так же как это происходит с обычными гликозидами. Так же гидролизуются метил-3-амино-3,6-дидезокси-D-альтрозид (2*N* HCl, 12 час., 100°)¹⁵⁴ и метил-3-амино-3-дезокси-D-глюкозид (4*N* HCl, 100°,

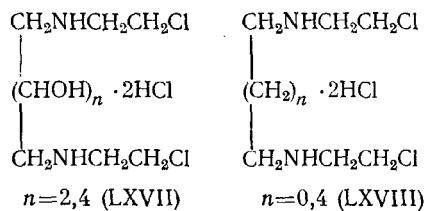
3 часа) ¹⁷⁷. Для гидролиза аналогичных гликозидов 3-амино-3-дезокси-D-ксилозы и -D-рибозы требуется многочасовое нагревание с 1N HCl (18—22 часа) ¹³⁵. Реакция сравнительно легко проходит в сочетании с ангидризацией; вообще отмечается, что тенденция к образованию 1,6-ангидридов у 3-амино-3-дезоксиальдоз выражена сильнее, нежели у соответствующих 2-аминопроизводных ^{122 *}.

Очень интересны недавно опубликованные данные о циклизации АС с амино-группой у пятого С-атома: 5-ацетамило-5-дезокси-L-арabinоза образует циклическую форму (LXIV) с N-гетероатомом ¹³⁴. Аналогичные результаты получены для 5-ацетамило-5-дезокси-D-ксилозы ^{267, 268}. Напротив, в случае 5-амино-5-дезокси-L-идозы образуется только О-фуранозидный мостик ¹⁴⁸. 5,6-Диамино-5,6-дидезоксиальдогексозы (LXV) в момент образования превращаются в 2-аминометил-5-оксипиридин (LXVI) ⁶¹:



V. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОВ И АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОСПИРТОВ

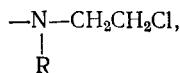
Ряд производных АС и АСС синтезированы в качестве лекарственных средств. С целью получения противоопухолевых препаратов в молекулы сахаров вводят N-β-хлорэтильную группировку. Первым по времени и наиболее активным из этих веществ явился дихлоргидрат 1,6-дидезокси-1,6-ди-(2-хлорэтиламино)-D-маннита, введенный в клиническую практику под названием «дегранола» ²⁶⁹. Синтез этого и аналогичных соединений — производных гекситолов и тетритов (LXVII) ^{270, 271} осуществлялся замещением сульфонильной группы в молекуле сахара (сахароспирта) на группировку NHCH₂CH₂OH или N(CH₂CH₂OH)₂, с последующей заменой OH на хлор. По другому методу вводят этилен-иминовую группу и затем расщепляют ее хлористым водородом. Активнее «дегранола» оказался его бромистый аналог [дигромгидрат 1,6-дидезокси-1,6-ди-(2-бромэтиламино)-D-маннита]. Соответствующее иодпроизводное, вопреки ожиданию, мало активно. Стереоизомеры «дегранола» — производные D-сорбита, дульцита, D-идита, L-маннита гораздо менее активны; в лучшую сторону выделяется производное дульцита.



* Примечание при корректуре. Синтезированы ацетобромпроизводные 3-амино-3-дезокси- и 6-амино-6-дезокси-D-глюкозы ²⁹⁶. Описано получение тиогликозидов при меркаптилировании 3-амино-3-дезокси-D-маннозы ²⁹⁷. Получен 3-фосфат глюказамина ²⁹⁸. Исследована кинетика щелочного распада D-маннозамина ²⁹⁹. Синтезированы производные 1,6-дигидро-D-глюказамина ³⁰⁰. Изучены ИК спектры некоторых производных 6-амино-6-дезокси-D-галактозы и 5-амино-5-дезокси-D-ксилозы ³⁰¹.

Подтверждено, что для противоопухолевой активности веществ этого типа определяющую роль играет наличие системы OH-групп полиола, так как соответствующие β -хлорэтиламинопроизводные гексана и этана (LXVIII) совершенно не активны.²⁶⁹ Дополнительное введение метансульфонильных групп в «дегранол» снижает кумулятивный эффект²⁷². Варга и сотрудники получили также ди-N-(β -хлорэтильные) производные D- и L-глюкозамина, 6-амино-6-дезокси-D-галактозы, этил-5-амино-5-дезокси-D-рибофуранозида, 1-амино-1-дезокси-D-фруктозы и -L-сорбозы; все эти вещества оказались токсичными^{103 *}.

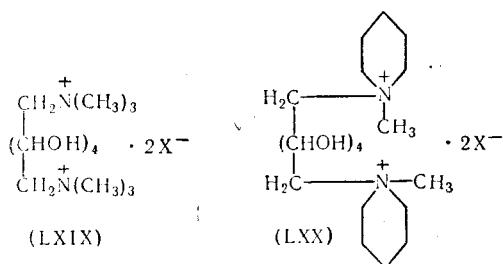
Бэкер и сотрудники синтезировали ряд производных 6-амино-6-дезокси-*D*-глюкозы^{55, 138}, 5-амино-5-дезокси-*D*-рибозы¹³⁸ и 3-амино-3-дезокси-*D*-аллозы¹³⁹ с группировкой:



где R=CH₂CH₂Cl (*a*), C₂H₅ (*b*) (для всех указанных АС), H, CH₃ (*v*), и др. для 6-амино-6-дезокси-*D*-глюкозы. Из них оказались активными против лейкемии 1210 производные (*b*) для всех АС, (*a*) для рибозы и аллозы, а так же (*v*); кроме того производное рибозы (*b*) оказалось активным против аденоактиномы 755. Получены аналогичные производные галактозы типа уретанов с группой —OCON(CH₂CH₂Cl)₂²⁷³. Указано, что американскими исследователями разработана программа синтеза противораковых веществ на основе аминодезоксисахаров⁵⁵.

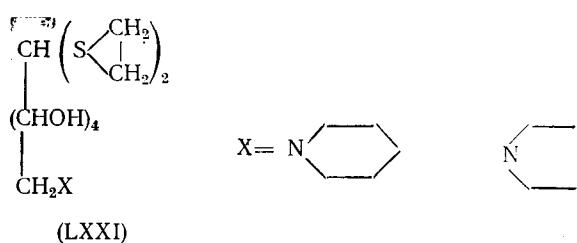
Осуществлен синтез нуклеозидов с АС в составе молекулы: антибиотика пуромицина, обладающего противоопухолевой активностью и возможных антиметаболитов: 3'-амино-2',3'-дидезоксиаденозина и 2'-амино-2'-дезоксиаденозина¹⁰¹.

В качестве потенциальных лекарственных средств синтезирован ряд производных 1,6-бистриметиламмоний-1,6-дидезокси-*D*-сорбита и -*D*-маннита (LXIX), 1,6-бисметилпиперидино-1,6-дидезокси-*D*-сорбита (LXX) с О-изопропилиденовыми и О-ацильными заместителями²⁷⁴. Некоторые из этих веществ незначительно понижают кровяное давление, а также обладают слабым противосудорожным, холинэргическим и кураперодобным действием; производные сорбита оказались активнее производных маннита.



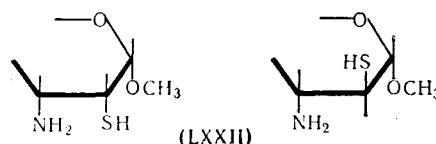
Получены противотуберкулезные гидразиды N-ацилглюкозаминил-изоникотиновой кислоты²⁷⁵. В поисках противогрибковых веществ синтезирован ряд замещенных этиленмеркапталя 6-амино-6-дезоксиглюкозы (LXXI). Из них оказались активными против очень устойчивых форм *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus niger* 6-пиперидино- и 6-пирролидинозамещенные:

* Примечание при корректуре. Оказалось терапевтически непригодным также 1,6-бис-ди-N-(β -хлорэтильное) производное L-сорбозы ³⁰².

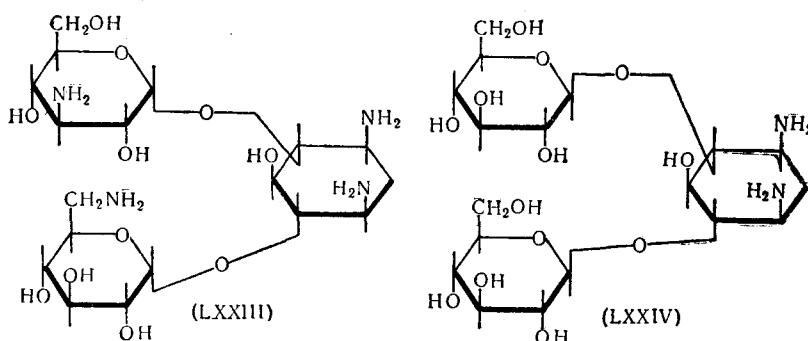


Роль азотсодержащего остатка подтверждается тем, что соответствующий меркапталь D-глюкозы не активен⁵¹.

В поисках веществ с антирадиационными свойствами синтезированы 2-меркаптопроизводные 3-амино-3-дезокси-*D*-аллозы⁵³ и -*D*-альтрозы (LXXII)⁵⁶:

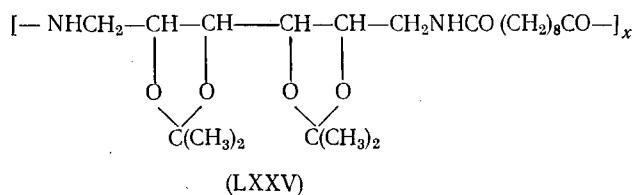


Для выяснения влияния АС на активность антибиотиков синтезирован аномер канамицина (LXXIII) без амино-групп в остатках глюкозы [4,6-ди-(β -D-глюкопиранозил)-дезоксистрептамин] (LXXIV), который оказался биологически не активным²⁷⁶:



Давно известны АСС 1-алкиламинопроизводные гекситов²⁷⁷, используемые в качестве поверхностно-активных веществ. По-видимому могут оказаться интересными соответствующие производные АС как катионные поверхностно-активные вещества.

Описано получение высокомолекулярных соединений типа полиамидов из α,ω -диаминосахароспиртов и производных двухосновных кислот. 1,6-Диамино-1,6-дизеокси-2,3—4,5-дизопропилиденульцит дает с себацилхлоридом полимер (LXXV), не растворимый в воде и растворимый в спирте; после отщепления изопропилиденовых групп он превращается в нерастворимое неплавкое вещество²⁷⁸.



Многочисленные полиамиды получены конденсацией 1,6-диамино-1,6-дизокси-2,3—4,5-диметилендульцита, -D-маннита, -D-сорбита, -L-идита и аналогичных бензилиденовых производных с различными дихлорангидридами, в том числе с дихлорангидридами диметиленсахарных кислот^{279, 280}.

Другой вид полимеров получен из АСС, ацилированных непредельными кислотами. 1-Акриламидо-1-дезокси- и 1-метакриламидо-1-дезокси-D-сорбит полимеризовали с различными инициаторами полимеризации и под действием излучения Со-60. Получили водорастворимые полимеры, а также полимеры с предположительно «шнитой» структурой. Осуществлена сополимеризация указанных амидов с другими винильными производными²⁸¹. В качестве возможных мономеров могут представить интерес N-метакрилпроизводные 1-амино-1-дезоксиксилита и 2-амино-2-дезоксиксилита³⁰.

Следует полагать, что интенсивные работы, которые проводятся в области изучения АС, могут привести к получению ценных биологически активных веществ, полимеров, поверхностно-активных веществ и т. п.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Garbohydrates, N. Y., 1945, стр. 465, 475.
2. Н. К. Кочетков, В сб. Химия природных соединений, Изд. АН СССР, М., 1961, стр. 124—150.
3. F. Michell, Chemie der Zucker und Polysaccharide, Leipzig, 1956, стр. 164.
4. Р. Богнар, Усп. хим., 21, 754 (1952).
5. S. J. Angyal, L. Anderson, Adv. in Garbohydrate Chem., 14, 183 (1959).
6. T. Posternak, Les cyclitols, Paris, 1962, стр. 207—223.
7. W. H. Haworth, W. H. G. Lake, S. Peat, J. Chem. Soc., 1939, 271.
8. S. P. James, F. Smith, M. Stacey, L. F. Wiggins, Nature, 156, 308 (1945).
9. E. Fischer, H. Leuchs, Ber., 36, 24 (1903).
10. E. Fischer, K. Zach, Ber., 44, 132 (1911).
11. R. U. Lemieux, M. L. Wolfrom, Adv. in Garbohydrate Chem., 3, 337 (1948).
12. A. B. Foster, M. Stacey, Adv. in Carbohydrate Chem., 7, 247 (1952).
13. H. H. Baer, Fortschr. chem. Forschung, 3, 822 (1958).
14. R. W. Kent, M. W. Whitehouse, Biochemistry of the Aminosugars, London, 1955.
15. A. Klemer, Chem. Technik, 9, 584 (1957).
16. K. Heyns, Stärke, 9, 85 (1957).
17. Б. Н. Степаненко, Усп. химии, 28, 521 (1959).
18. A. B. Foster, D. Horton, Adv. in Carbohydrate Chem., 14, 213 (1959).
19. D. Horton, Там же, 15, 159 (1960).
20. R. W. Jealon, Bull. Soc. chimie biologique, 42, 303 (1960).
21. A. B. Foster, J. M. Webber, Adv. in Carbohydrate Chem., 15, 371 (1960).
22. R. Kuhn, Carbohydrate Chemistry of Substances of Biol. Interest, ed. M. Wolfrom, Proceed. IV Intern. Congr. Bioch., I. Symp., 1959, стр. 67.
23. J. Jonsen, S. Laland, Adv. in Carbohydrate Chem., 15, 201 (1960).
24. D. A. L. Davies, Там же, 15, 271 (1960).
25. R. S. Tipson, Там же, 8, 108 (1953).
26. K. Freudenberg, O. Burkhardt, E. Braupn, Ber., 59, 714 (1926).
27. B. Сохоп, L. Hough, J. Chem. Soc., 1961, 1643.
28. G. S. Skinner, L. A. Henderson, C. G. Gustafson, мл., J. Am. Chem. Soc., 80, 3788 (1958).
29. J. M. Sugihara, D. L. Schmidt, J. Org. Chem., 21, 4612 (1961).
30. А. Н. Анникова, Т. И. Орлова, С. Н. Данилов, ЖОХ, 31, 3544 (1961).
31. N. K. Matheson, S. J. Angyal, J. Chem. Soc., 1952, 1133.
32. Н. С. Тихомирова-Сидорова, Г. Е. Устюжанин, ЖОХ, 28, 3210 (1958).
33. F. Срамер, H. Otterbach, H. Springman, Ber., 92, 384 (1959).
34. Б. И. Векслер, ЖОХ, 31, 989 (1961).
35. A. C. Соре, T. Y. Shen, J. Am. Chem. Soc., 78, 3177 (1956).
36. Б. И. Векслер, ЖОХ, 31, 4043 (1961).
37. R. U. Lemieux, P. Chu, J. Am. Chem. Soc., 80, 4745 (1958).
38. M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, R. K. Armstrong, T. M. Shen Han, J. Am. Chem. Soc., 81, 3716 (1959).
39. W. M. Corbett, J. Chem. Soc., 1961, 2927.
40. M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, R. K. Armstrong, J. Am. Chem. Soc., 80, 4885 (1958).

41. W. M. Corbett, D. Winters, J. Chem. Soc., **1961**, 4823.
 42. D. Norton, M. L. Wolfrom, A. Thompson, J. Org. Chem., **26**, 5069 (1961).
 43. С. Н. Данилов, И. С. Лишанский, ЖОХ, **25**, 2106 (1955).
 44. И. С. Лишанский, Кандидатская диссертация, Ин. высокомолекулярных соединений АН СССР, Ленинград, 1950.
 45. K. Butler, W. A. Sutherland, J. Chem. Soc., **1956**, 636.
 46. Н. К. Кочетков, А. И. Усов, Изв. АН СССР, ОХН, **1962**, 1042.
 47. К. А. Петров, Э. Е. Нифантьев, А. А. Щеголев, Н. А. Худынцев, ЖОХ, **32**, 3074 (1962).
 48. W. G. Overend, G. Vaughan, Chem. and Ind., **1955**, 995.
 49. H. H. Newth, Quart. Rev., **13**, 30 (1959).
 50. С. Н. Данилов, И. С. Лишанский, ЖОХ, **21**, 366 (1951).
 51. A. Wickström, J. K. Wold, Acta Chem. Scand., **14**, 1419 (1960).
 52. J. G. Buchanan, K. J. Miller, J. Chem. Soc., **1960**, 3392.
 53. L. Goodman, J. E. Christensen, J. Am. Chem. Soc., **83**, 3823 (1961).
 54. R. W. Jeanloz, Z. Tarasiejska-Glazer, D. A. Jeanloz, J. Org. Chem., **26**, 532 (1961).
 55. E. Reist, R. Spencer, B. Baker, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2025 (1960).
 56. J. E. Christensen, L. Goodman, Там же, **83**, 3827 (1961).
 57. J. E. Christensen, L. Goodman, Там же, **82**, 4738 (1960).
 58. Г. Е. Устюжанин, Э. М. Коган, Н. С. Тихомирова-Сидорова, С. Н. Данилов, ЖОХ, **32**, 3622 (1962).
 59. A. N. O'Neill, Canad. J. Chem., **37**, 1747 (1959).
 60. J. C. Sowden, M. L. Oftedahl, J. Org. Chem., **26**, 2153 (1961).
 61. H. Paulsen, Angew. Chem., **74**, 585 (1962).
 62. В. М. Бerezовский, Химия витаминов, Пищепромиздат, 1959, стр. 539—545.
 63. F. Kagan, M. A. Rebenstorff, R. V. Heinzelman, J. Am. Chem. Soc., **79**, 3541 (1957).
 64. М. М. Шемякин, А. С. Хохлов, М. Н. Колесов, Л. Д. Бергельсон, В. К. Антонов, Химия антибиотиков, Изд. АН СССР, М., 1961, стр. 19—20, 285, 672—724.
 65. Л. С. Гольбрайх, В. А. Деревицкая, З. А. Роговин, Высокомол. соед., **3**, 1561 (1961).
 66. R. Kuhn, W. Kirschenlohr, Lieb. Ann., **600**, 115 (1956).
 67. R. Kuhn, J. C. Jochims, Там же, **641**, 143 (1961).
 68. R. Kuhn, J. C. Jochims, Там же, **628**, 172 (1959).
 69. R. Kuhn, G. Baschang, Там же, **628**, 193 (1959).
 70. R. Kuhn, D. Weiser, H. Fischer, Там же, **644**, 117 (1961).
 71. J. E. Hodge, Adv. in Carbohydrate Chem., **10**, 169 (1955).
 72. J. Sykulski, Wiadomości chemiczne, **16**, 227 (1962).
 73. L. Rosen, J. W. Woods, W. Pigman, Ber., **90**, 1038 (1957).
 74. F. Micheel, B. Schleppinghoff, Ber., **89**, 1702 (1956).
 75. F. Micheel, A. Frowein, Ber., **90**, 1599 (1957).
 76. F. Micheel, G. Hagemann, Ber., **93**, 2381 (1960).
 77. G. Huber, O. Schier, J. Druey, Helv. Chim. Acta, **43**, 713 (1960).
 78. E. Weigand, H. Simon, R. Ardenne, Ber., **92**, 3117 (1959).
 79. F. Micheel, A. Frowein, Angew. Chem., **69**, 562 (1957).
 80. F. F. L. J. Anet, Chem. and Ind., **1958**, 1438.
 81. A. Klemer, F. Micheel, Ber., **89**, 1242 (1956).
 82. K. Heyns, H. Paulsen, Lieb. Ann., **622**, 160 (1959).
 83. K. Heyns, W. Schulz, Ber., **93**, 128 (1960).
 84. K. Heyns, W. Schulz, Ber., **95**, 709 (1962).
 85. F. Micheel, J. Dijong, Tetrahedron Letters, **1962**, 21.
 86. K. Heyns, H. Paulsen, R. Eichstedt, M. Rolle, Ber., **90**, 2039 (1957).
 87. K. Heyns, H. Breuer, H. Paulsen, Ber., **90**, 1374 (1957).
 88. K. Heyns, M. Rolle, Ber., **92**, 2439 (1959).
 89. K. Heyns, H. Paulsen, H. Schroeder, Tetrahedron, **13**, 247 (1961).
 90. D. G. Comb, R. Roseman, J. Biol. Chem., **232**, 807 (1958).
 91. E. Lingens, E. Schraven, Lieb. Ann., **655**, 167 (1962).
 92. G. P. Ellis, Adv. in Carbohydrate Chem., **14**, 63 (1959).
 93. K. Heyns, H. Noack, Ber., **95**, 720 (1962).
 94. S. Kitaoka, K. Onodera, Agric. Biol. Chem., **26**, 572 (1962).
 95. M. L. Wolfrom, F. Schafizadeh, J. O. Wehrmüller, R. K. Armstrong, J. Org. Chem., **23**, 571 (1958).
 96. Sh. Akiya, T. Osawa, J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 1280 (1956); C. A., **51**, 4284 (1957).
 97. B. Lindberg, O. Theander, Acta Chim. Scand., **13**, 1226 (1959).
 98. K. Heyns, J. Lenz, Angew. Chem., **73**, 299 (1961).
 99. J. M. Grosheintz, H. O. L. Fischer, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1476 (1948).
 100. Ch. D. Anderson, W. W. Lee, L. Goodman, B. R. Baker, Там же, **83**, 1900 (1961).
 101. W. W. Lee, A. Benitez, Ch. D. Anderson, L. Goodman, B. R. Baker, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1906 (1961).

102. E. J. Reist, R. R. Spencer, B. R. Baker, L. Goodman, Chem. and Ind., **1962**, 1794.
103. L. Vargha, Ö. Feher, S. Lendvai, Acta chim. acad. scient. hungarica, **19**, 307 (1959).
104. W. M. Corbett, J. E. McKay, J. Chem. Soc., **1961**, 2930.
105. G. Montegudet, Peintures, pigments, vernis, **34**, 204, 271 (1958); цит. по РЖХим., **1959**, № 22, 571.
106. C. Bruneau, C. r., **252**, 2413 (1961).
107. J. M. Sugihara, W. J. Teerlink, R. MacLeod, S. M. Dorrance, C. H. Springer, J. Org. Chem., **28**, 2079 (1963).
108. H. Weidmann, H. K. Zimmermann, Lieb. Ann., **641**, 138 (1961).
109. K. Heyns, H. Paulsen, Angew. Chem., **69**, 600 (1957).
110. H. H. Baer, Ber., **93**, 2865 (1960).
111. H. H. Baer, H. O. L. Fischer, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5184 (1959).
112. H. H. Baer, Там же, **84**, 83 (1962).
113. A. C. Richardson, H. O. L. Fischer, Там же, **83**, 1132 (1961).
114. R. D. Guthrie, Proc. Chem. Soc., **1960**, 387.
115. Ch. T. Spivak, S. Roseman, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2403 (1959).
116. S. Fujii, H. Kushida, Bioch. bioph. acta, **69**, 572 (1963).
117. B. Coxon, L. Hough, J. Chem. Soc., **1961**, 1577.
118. B. R. Baker, R. E. Schaub, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3864 (1953).
119. B. R. Baker, R. E. Schaub, J. H. Williams, Там же, **77**, 7 (1955).
120. R. W. Jeanloz, Там же, **79**, 2591 (1957).
121. Z. Tarasiejska, R. W. Jeanloz, Там же, **79**, 4215 (1957).
122. R. W. Jeanloz, D. A. Jeanloz, J. Org. Chem., **26**, 537 (1961).
123. W. Meyer zu Reckendorf, W. A. Bonner, Ber., **95**, 1917 (1962).
124. R. Kuhn, G. Baschang, Lieb. Ann., **628**, 206 (1959).
125. R. Kuhn, G. Baschang, Lieb. Ann., **636**, 164 (1960).
126. B. Coxon, L. Hough, J. Chem. Soc., **1961**, 1463.
127. B. A. Конькова, ЖХХ, **22**, 1896 (1952).
128. A. B. Foster, D. Horton, N. Salim, M. Stacey, J. M. Webber, J. Chem. Soc., **1960**, 2587.
129. J. K. N. Jones, M. B. Perry, J. C. Turner, Canad. J. Chem., **40**, 503 (1962).
130. J. K. N. Jones, M. B. Perry, J. C. Turner, Там же, **39**, 965, 2400 (1961).
131. R. Kuhn, H. Fischer, Lieb. Ann., **641**, 152 (1961).
132. J. Yoshimura, Y. Ohgo, T. Sato, Bull. Soc. Chim. Japan, **34**, 1197 (1961).
133. M. L. Wolfrom, Z. Yosizawa, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3477 (1959).
134. J. K. Jones, J. C. Turner, J. Chem. Soc., **1962**, 4699.
135. Б. И. Векслер, ЖХХ, **32**, 4060 (1962).
136. B. Helferich, M. Burgdorf, Tetrahedron, **3**, 274 (1958).
137. B. R. Baker, R. E. Schaub, J. Org. Chem., **19**, 646 (1954).
138. E. Reist, R. R. Spencer, M. E. Wain, I. G. Junga, L. Goodman, R. B. Baker, J. Org. Chem., **26**, 2821 (1961).
139. E. J. Reist, R. R. Spencer, L. Goodman, B. R. Baker, Там же, **27**, 202 (1962).
140. R. Kuhn, H. Fischer, Lieb. Ann., **617**, 88 (1958).
141. K. Freudenberg, A. Doser, Ber., **58**, 294 (1925).
142. K. Freudenberg, K. Smeykal, Ber., **59**, 100 (1926).
143. T. M. Reynolds, J. Chem. Soc., **1938**, 223.
144. H. Ohle, E. Euler, W. Malerczyk, Ber., **69**, 1636 (1936).
145. E. Hardegger, O. Jucker, Helv. Chim. Acta, **32**, 1158 (1949).
146. B. M. Iselin, J. C. Sowden, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4984 (1951).
147. B. Helferich, R. Mittag, Ber., **71**, 1585 (1938).
148. R. E. Gramera, R. M. Bruce, S. Hirase, R. L. Whistler, J. Org. Chem., **28**, 1401 (1963).
149. A. C. Richardson, J. Chem. Soc., **1962**, 373.
150. R. D. Guthrie, D. Murphy, Chem. and Ind., **1962**, 1473.
151. R. Kuhn, H. J. Haas, Lieb. Ann., **600**, 148 (1956).
152. J. Druey, G. Huber, Helv. Chim. Acta, **40**, 342 (1957).
153. F. Lingens, H. Hellmann, Lieb. Ann., **630**, 84 (1960).
154. G. Huber, O. Schier, J. Druey, Helv. Chim. Acta, **42**, 2447 (1959).
155. R. Kuhn, W. Bister, W. Dafeldecker, Lieb. Ann., **628**, 186 (1959).
156. S. A. Barker, J. C. Brimacombe, M. J. How, M. Stacey, Nature, **189**, 303 (1961).
157. A. C. Richardson, K. A. McLauchlan, J. Chem. Soc., **1962**, 2499.
158. R. Kuhn, W. Bister, W. Dafeldecker, Lieb. Ann., **617**, 115 (1958).
159. A. C. Richardson, J. Chem. Soc., **1962**, 2759.
160. A. B. Foster, T. D. Inch, J. Lehmann, M. Stacey, J. M. Webber, Там же, **1962**, 2116.
161. F. Korte, A. Bilow, R. Heinz, Tetrahedron, **18**, 657 (1962).
162. M. H. v. Saltza, J. D. Dutcher, J. Reid, O. Wintersteiner, J. Org. Chem., **28**, 999 (1963).

163. H. O. Locke, Diss. Abstracts, **23**, 88 (1962).
 164. J. C. Brimacombe, J. M. How, Chem. and Ind., **1962**, 1382.
 165. R. Kuhn, G. Krüger, H. J. Haas, A. Seeliger, Lieb. Ann., **644**, 122 (1961).
 166. C. W. Waller, P. W. Fryth, B. L. Hutchings, J. H. Williams, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2025 (1953).
 167. С. М. Бычков, Больш. мед. энциклопедия, 2 изд., **19**, 421, 428 (1961).
 168. N. C. Mehta, P. Dubach, H. Deuel, Adv. in Carbohydrates Chem., **16**, 346 (1961).
 169. M. Grumpton, D. Davies, Bioch. J. **70**, 729 (1958).
 170. K. Heyns, G. Kiessling, W. Lindenberger, H. Paulsen, M. E. Webster, Ber., **92**, 2435 (1959).
 171. F. Arcamone, F. Bizioli, Gazz. chim. Ital., **87**, 896 (1957); РЖХим., **1958**, 255.
 172. T. H. Haskell, J. C. French, Q. R. Bartz, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3480 (1959).
 173. Sh. Takemura, Chem. Pharm. Bull., **8**, 578 (1960); цит. по РЖХим., **1961**, № 18, 241 (101).
 174. М. Бражникова, Биохимия, **26**, 448 (1961).
 175. S. Horii, J. Antibiot. A, **14**, 249 (1961).
 176. M. J. Crone, O. B. Fardig, D. L. Johnson, H. Schmitz, D. F. Whitenhead, I. R. Hooper, R. U. Lemieux, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2342 (1958).
 177. H. H. Baer, Там же, **83**, 1882 (1961).
 178. H. Schmitz, O. B. Fardig, F. A. O'Herron, M. A. Rousche, I. R. Hooper, Там же, **80**, 2911 (1958).
 179. M. Murase, T. Wakazawa, M. Abe, S. Kawaji, J. Antibiot. A, **14**, 156 (1961).
 180. T. Watanabe, Bull. Chem. Soc. Japan, **34**, 15 (1961).
 181. R. Paul, S. Tchelitcheff, Bull. Soc. Chim. France, **1960**, 150.
 182. H. Weidmann, H. K. Zimmerman, Lieb. Ann., **644**, 127 (1961).
 183. K. L. Reinehart, A. D. Argoudelis, T. P. Culbertson, W. S. Chilton, K. Streigler, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2970 (1960).
 184. K. L. Reinehart, M. Hichens, K. Streigler, K. R. Rover, T. P. Culbertson, S. Tatsuoka, S. Horri, T. Yamaguchi, H. Hitomi, A. Miyake, Там же, **83**, 2964 (1961).
 185. C. Djerassi, A. Bowers, R. Hodges, B. Riniker, Там же, **78**, 1733 (1956).
 186. C. Djerassi, O. Halpern, Tetrahedron, **3**, 255 (1958).
 187. H. Brockmann, H. B. König, R. Oster, Ber., **87**, 856 (1954).
 188. E. H. Flynn, M. V. Sigal мл., P. F. Wiley, K. Gerzon, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3121 (1954).
 189. P. F. Wiley, M. V. Sigal мл., O. Weaver, R. Monahan, K. Gerzon, Там же, **79**, 6070 (1957).
 190. P. F. Wiley, W. D. Cale, C. W. Pettinga, K. Gerzon, Там же, **79**, 6074 (1957).
 191. H. Els, W. D. Celmer, K. Murai, Там же, **80**, 3777 (1958).
 192. R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller, F. Kradolfer, E. Kyburz, L. Neipp, V. Prelog, R. Reusser, H. Zähner, Helv. Chim. Acta, **38**, 935 (1955).
 193. E. E. van Tamelen, J. R. Dyer, H. A. Whaley, H. E. Carter, G. B. Whitfield мл., J. Am. Chem. Soc., **83**, 4295 (1961).
 194. K. L. Reinehart и др., Там же, **84**, 3218 (1962).
 195. Л. И. Линевич, Усп. биологической химии, Изд. АН СССР, **4**, 123 (1962).
 196. D. R. Walters, J. D. Dutcher, O. Wintersteiner, J. Am. Chem. Soc., **79**, 5076 (1957).
 197. J. D. Dutcher, M. B. Young, J. H. Sherman, W. Hibbits, D. R. Walters, Antibiotics Annual, **1956—1957**, 866.
 198. J. B. Patrick, R. P. Williams, C. F. Wolf, J. S. Webb, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6688 (1958).
 199. H. Nakano, J. Antibiot. A **14**, 72 (1961).
 200. Е. Е. Боровский, Шаффнер, V Международн. биохим. конгр., Рефераты секц., I, Изд. АН СССР, М., 1961, стр. 13.
 201. H. Muir, Bioch. J., **65**, 33P (1957).
 202. C. H. Doy, W. E. Gibson, Bioch. J., **72**, 586 (1959).
 203. C. L. Stevens, P. Blumbergs, F. A. Daniher, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1552 (1963).
 204. H. Brockmann, T. Waehneldt, Naturwiss., **50**, 92 (1963).
 205. H. Brockmann, P. Boldt, Ber., **94**, 2174 (1961).
 206. H. Brockmann, W. Lenk, Ber., **92**, 1904 (1959).
 207. N. Sharon, R. W. Jeantoz, J. Biol. Chem., **235**, 1 (1960).
 208. Е. Л. Розенфельд, Усп. биологической химии, Изд. АН СССР, **4**, 218 (1962).
 209. А. Тустановский, Усп. совр. биологии, **54**, 3 (1962).
 210. C. H. Bolton, A. B. Foster, M. Stacey, J. Webber, Chem. and Ind., **1962**, 1944.
 211. P. W. K. Woo, H. W. Dion, L. Durham, H. S. Mosher, Tetrahedron Letters, **1962**, 735.

212. A. C. Richardson, Proc. Chem. Soc., 1963, 131.
 213. H. Newman, Chem. and Ind., 193, 372.
 214. R. Lambert, F. Zilliken, Ber., 93, 2915 (1960).
 215. J. Matsushima, J. T. Park, J. Org. Chem., 27, 3581 (1962).
 216. R. Kuhn, G. Baschung, Lieb. Ann., 659, 156 (1962).
 217. P. F. Wiley, M. V. Sigal, O. Weaver, J. Org. Chem., 27, 2793 (1962).
 218. P. F. Wiley, J. Am. Chem. Soc., 84, 1514 (1962).
 219. O. Touster, Annual Rev. Bioch., 31, 407 (1962).
 220. J. Popowicz, Postepy biochem., 6, 287 (1960).
 221. А. А. Виллако, Ю. М. Залесская, В. Л. Холло, В Междунар. биохим., конгресс. Рефераты секц. сообщ. II, Изд. АН СССР, М., 1961, стр. 214.
 222. L. Glaser, D. H. Brown, Bioch. Biophys. Acta, 23, 449 (1957).
 223. Н. К. Кочетков, В. А. Деревицкая, Н. В. Молодцов, ЖХХ, 32, 2500 (1962).
 224. N. K. Kochetkov, V. A. Derevitskaya, L. M. Likhoshrestov, N. V. Molochnikova, S. G. Kara-Murza, Tetrahedron, 18, 275 (1962).
 225. A. W. Bonner, I. P. McNamee, J. Org. Chem., 26, 2554 (1961).
 226. T. Uchita, C. Sudzuki, J. Pharm. Soc. Japan, 81, 224 (1962); цит. по РЖХим., 1962, № 18, 247.
 227. I. Yoshiyuki, K. Onodera, S. Kitaoka, Sh. Hirano, J. Org. Chem., 25, 1265 (1960).
 228. Sh. Akiba, T. Osawa, Chem. Pharmac. Bull., 8, 583 (1960); цит. по РЖХим., 1961, № 10, 229 (75).
 229. D. Platt, F. M. Finn, J. Org. Chem., 27, 2958 (1962).
 230. A. Bertho, I. Schmidt, E. Streuer, Lieb. Ann., 651, 185 (1962).
 231. F. Micheel, E. A. Ostmann, F. Alfcs, Tetrahedron, 18, 1155 (1962).
 232. G. S. Marks, A. Neuberger, J. Chem. Soc., 1961, 4872.
 233. Чжан Синь, Цзи Жуинь, Acta Chim. Sinica, 24, 364 (1958); цит. по РЖХим., 1959, № 18, 215.
 234. F. Micheel, H. Köchling, Ber., 92, 2832 (1959).
 235. H. Weidmann, H. K. Zimmermann, Ber., 92, 2828 (1959).
 236. A. B. Foster, E. F. Martlew, M. Stacey, P. J. M. Taylor, J. M. Webber, J. Chem. Soc., 1961, 1204.
 237. M. L. Wolfrom, T. M. Shen Han, J. Org. Chem., 26, 2145 (1961).
 238. P. F. Lloyd, M. Stacey, Tetrahedron, 9, 116 (1960).
 239. K. Onodera, S. Kitaoka, H. Ochiai, J. Org. Chem., 27, 156 (1962).
 240. W. Meyer zu Reckendorf, W. A. Bonner, Ber., 94, 3293 (1961).
 241. S. Akiba, T. Osawa, Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo), 7, 277 (1959); цит. по С. А., 55, 1459 (1961).
 242. S. A. Barker, M. Stacey, D. J. Tipper, Nature, 184, 1718 (1959).
 243. Ch. J. Morel, Helv. Chim. Acta, 44, 403 (1961).
 244. G. F. Gonzalez, J. Fernandez-Bolaños, A. P. Guerrero, Ciencias, 24, 187 (1959); цит. по РЖХим., 1960, № 6, 274.
 245. G. Huber, O. Schier, J. Druey, Helv. Chim. Acta, 43, 1787 (1960).
 246. R. Kuhn, H. J. Haas, A. Seeliger, Ber., 94, 1259 (1961).
 247. A. Bertho, D. Koziollek, Ber., 92, 627 (1959).
 248. T. Suami, S. Ogawa, S. Umesawa, Bull. Soc. Chim. Japan, 35, 474 (1962).
 249. K. Onodera, T. Komano, Agric. Biol. Chem. (Japan), 25, 932 (1961).
 250. S. Akiba, T. Osawa, Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo), 8, 592 (1960); цит. по С. А., 55, 17512 (1961).
 251. Sh. Akiba, T. Osawa, Chim. Pharmac. Bull. (Tokyo), 8, 588 (1960); цит. по С. А., 55, 17511 (1961).
 252. T. Osawa, Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo), 8, 597 (1960); цит. по С. А., 55, 17512 (1961).
 253. J. Yoshimura, Bull. Chem. Soc. Japan, 34, 8 (1961).
 254. M. Akagi, S. Tejima, M. Haga, Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo), 9, 360 (1961); цит. по РЖХим., 1962, № 8, 261 (109).
 255. H. Weidmann, H. K. Zimmermann, J. R. Monk, Lieb. Ann., 628, 255 (1959).
 256. G. Baluja, B. H. Chase, G. W. Kenner, A. Todd, J. Chem. Soc., 1960, 4678.
 257. L. Otvös, A. Borbas, Acta Univ. Szegediensis, Acta phys. chem., 3, 151 (1957); C., 1962, 13035.
 258. W. Meyer zu Reckendorf, W. A. Bonner, J. Org. Chem., 26, 5241 (1961).
 259. Ю. А. Жданов, Г. Н. Дорофеенко, Химические превращения углеродного скелета углеводов. Изд. АН СССР, 1962, стр. 164.
 260. M. J. Taha, J. Chem. Soc., 1961, 2468.
 261. J. N. Be Miller, R. L. Whistler, J. Org. Chem., 27, 1161 (1962).
 262. F. Micheel, D. Memprel, Makromol. Chem., 43, 24 (1961).
 263. K. Onodera, T. Uehara, Bull. Agr. Chem. Soc. Japan, 24, 703 (1960); цит. по С. А., 55, 6392 (1961).
 264. R. Kuhn, G. Krüger, Lieb. Ann., 628, 240 (1959).
 265. H. E. Zaugg, J. Org. Chem., 26, 2718 (1961).

266. M. J. Carlo, A. Cosmatos, H. K. Zimmerman, мл., Lieb. Ann., **650**, 187 (1961).
 267. J. K. N. Jones, W. A. Szarek, Canad. J. Chem., **41**, 638 (1963).
 268. H. Paulsen, Angew. Chem., **74**, 901 (1962).
 269. T. Vargha, L. Toldy, E. Katzenreiner, Acta chem. acad. sc. hungarica, **19**, 295 (1959).
 270. E. J. Reist, I. G. Junga, M. E. Wain, O. P. Crews, L. Goodman, B. R. Baker, J. Org. Chem., **26**, 2139 (1961).
 271. P. W. Feit, Acta Chem. Scand., **16**, 522 (1962).
 272. Экхард, Тезисы докл. VIII Международного противоракового конгресса, М., 1962, стр. 314.
 273. T. P. Nogrady, J. Org. Chem., **26**, 4177 (1961).
 274. L. Vargha, E. Kasztreiner, Ber., **92**, 2506 (1959).
 275. H. Rudy, F. Krüger, J. Miksch, L. Bauer, J. Kimmring, Ber., **93**, 2851 (1960).
 276. S. Umesawa, Y. Ito, Bull. Chem. Soc. Japan, **34**, 1540 (1961).
 277. G. R. Ames, Chem. Revs., **60**, 541 (1960).
 278. T. P. Bird, W. A. P. Black, E. T. Dewar, J. B. Hare, Chem. and Ind., **1962**, 1077.
 279. T. P. Bird, W. A. P. Black, E. T. Dewar, J. B. Hare, J. Chem. Soc., **1963**, 1208.
 280. T. P. Bird, W. A. P. Black, E. T. Dewar, J. B. Hare, Там же, **1963**, 3389.
 281. R. L. Whistler, H. P. Pancer, H. J. Roberts, J. Org. Chem., **26**, 1583 (1961).

Дополнение при корректуре

282. W. G. Overend, Chem. and Ind., м 1963, 342.
 283. G. Baschang, Fortschr. org. Naturstoffe, **20**, 1962, 200—271.
 284. J. Staněk, M. Černý, J. Kočourek, J. Pacák, The Monosaccharides, Par-
gue, 1963, стр. 486—533.
 285. B. R. Baker, A. H. Haines, J. Org. Chem., **28**, 438 (1963).
 286. M. L. Wolfrom, D. Horton, A. Böckmann, Chem. and Ind., **1963**, 41.
 287. W. Meyer zu Reckendorf, Ber., **96**, 2019 (1963).
 288. R. M. Jeanloz, A. M. C. Rapin, J. Org. Chem., **28**, 2978 (1963).
 289. W. Meyer zu Reckendorf, Angew. Chem., **75**, 573 (1963).
 290. G. Baschang, Lieb. Ann., **663**, 167 (1963).
 291. H. H. Baer, J. Org. Chem., **28**, 1287 (1963).
 292. J. Jarý, K. Čapek, J. Kovář, Coll. Czech. Chem. Comm., **1963**, 2171.
 293. J. S. Brimacombe, M. C. Cook, Chem. and Ind., **1963**, 1281.
 294. P. M. Collins, W. G. Overend, Там же, **1963**, 375.
 295. E. Hardegger, G. Zanetti, K. Steiner, Helv. chim. acta, **46**, 282 (1963).
 296. Y. Ito, S. Koto, S. Umesawa, Bull. Chem. Soc. Japan, **35**, 1618 (1962).
 297. M. L. Wolfrom, D. Horton, H. G. Garg, J. Org. Chem., **28**, 1569 (1963).
 298. R. Lambert, F. Zilliiken, Ber., **96**, 2350 (1963).
 299. M. Carlo, H. K. Zimmerman, Lieb. Ann., **665**, 188 (1963).
 300. T. Ito, Agr. Biol. Chem. (Tokyo), **26**, 831 (1962).
 301. Б. И. Векслер, А. И. Филиппова, ЖХХ, **33**, 2030 (1963).
 302. O. Feher, L. Vargha, Acta chem. acad. sc. hung., **37**, 443 (1963).
 303. W. A. Szarek, J. K. N. Jones, Canad. J. Chem., **42**, 20 (1964).
 304. W. G. Overend, A. C. White, N. R. Williams, Chem. a. Ind., **1963**, 1840.
 305. K. Tokuyama и др. Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 1392 (1963).
 306. H. Kuzuhara и др., Agr. Biol. Chem. (Tokyo), **27**, 689 (1963).
 307. H. Paulsen, Lieb. Ann., **665**, 166 (1963).
 308. M. L. Wolfrom, M. J. Taha, D. Horton, J. Org. Chem., **28**, 3533 (1963).
 309. R. L. Whistler и др., Arch. bioch. bioph., **104**, 150 (1964).
 310. Ю. Г. Кряжев, А. И. Поляков, З. А. Роговин, Сб. Высокомолекулярные
соединения. Целлюлоза и ее производные, АН СССР, 1963, стр. 48.
 311. T. H. Haskell, S. Nanessia, J. Org. Chem., **28**, 2597 (1963).
 312. J. D. Dutcher, Adv. in Carbohydrate Chem., **18**, 259 (1963).

Ленинградский институт советской
торговли