

УДК 547.455.566

УСПЕХИ ХИМИИ АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОВ

В. И. Векслер

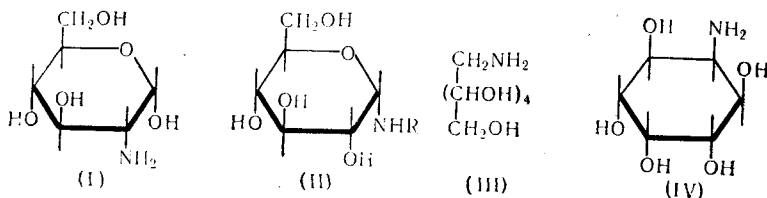
ОГЛАВЛЕНИЕ

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 аминогруппы вместо спиртовых гидроксильных, в отличие от N-гликозидов (гликозиламинов) (II), в молекулах которых аминогруппа занимает место полуацетального гидроксильного. Характерным отличием АС от N-гликозидов является, как правило, устойчивость связи С—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 аминогруппами — аминодезоксисахароспирты* (III) (АСС). Наконец, близкими к АС и АСС веществами следует считать аминодезоксипроизводные циклитов, т. е. полиоксикиклогексанов, 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 аминогруппой у первичного углеродного атома принято называть гликаминами¹; этот термин предложено применять для аминодезоксисахароспиртов вообще⁴.

глюкозы¹¹, а затем и других аминсахаров 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 протендах. 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 живых 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 обзоров работ^{2, 12-18} и справочных таблиц¹⁹, частично или целиком посвященных АС; особенно следует отметить статью Фостера и Гортон¹⁸.* 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}).

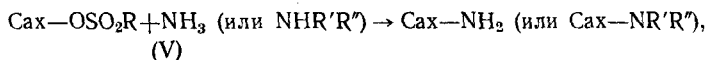
II. СИНТЕЗ АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОВ И АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОСПИРТОВ

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

Ниже рассматриваются перечисленные методы в указанной последовательности.

1. Непосредственное введение аминогруппы в сахара

а. *Введение аминогруппы путем замещения.* Наиболее широко применяется введение в молекулы сахаров (или сахароспиртов) аминогрупп действием аммиака (аминов) на легко доступные сульфонильные эфиры сахаров²⁵ (V) по схеме:



где R, R', R'' — алкилы или арилы; Сах — остаток молекулы монозы 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 аммиака с различными эфирами (на примере 3-*p*-толуол-, 3-этан-, 3-нафталинсульфонильных эфиров 1,2 — 5,6-диизопропилиден-*D*-глюкозы²⁶). Однако с эфирами *p*-нитробензолсульфонокислоты 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-ксили-тан с хорошими выходами реагирует с бутиламином при 120° и с ани-лином при 140°³⁰.*

Сравнительно трудно происходит также замещение в положение 1 кетоз²⁶, что, однако, не имеет практического значения, так как соот-ветствующие аминопроизводные удобнее получать методом перегруп-пировки 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-диметиленпроизвод-ное реагирует только при 42-часовом кипячении в диоксане²⁸. По-види-мому, замещение соответствующих остатков на amino-группу должно идти легче для соединений с открытой цепью (АСС, меркаптали саха-ров), чем для АС, как это показано при действии NaI³¹.

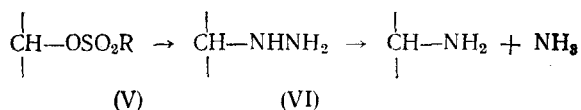
Как правило, замещение с образованием АС и АСС удается осущест-вить лишь когда соседние ОН-группы блокированы заместителями, не отщепляющимися при аминировании. В противном случае образуются ангидросоединения, которые могут подвергаться дальнейшим превраще-ниям²⁵. Однако 5-хлор-1,4-ангидроксилит с водным аммиаком и рядом аминов гладко дает 5-аминопроизводные 1,4-ангидроксилита³². Анало-гично метил-6-*p*-толуолсульфонил- α -*D*-глюкозид с NH₃ в метаноле пре-вращается в метил-6-амино-6-дезоксид- α -*D*-глюкозид³³. В то же время из аналогичного галактозида получается не аминосахар, а ангидрога-лактозид³⁴.

Взаимодействие сульфонильных эфиров с аминами и другими нук-леофильными 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-диизопропилиден-6-*p*-толуолсульфонил-*D*-галактозы с 16 различ-ными ароматическими аминами в бутиловом спирте при 100°. Скорость реакции оказалась тем большей, чем выше основность действующего амина: выходы АС хороши с анизидинами, толуидинами, анилином; в то же время, с нитроанилинами, дихлоранилином и другими малооснов-ными аминами реакция шла весьма медленно³⁶.

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

Гораздо легче чем с растворами аммиака сульфонильные эфиры реа-гируют с жидким гидразином. Поэтому предложен метод синтеза АС (в частности с amino-группой у вторичного углерода) гидрогенолизом гидразинпроизводных (VI), что позволяет обойти затруднения, наблю-дающиеся 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.

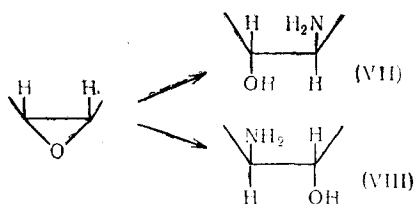
Однако при реакции сульфонильных эфиров сахаров с гидразином (при 150°) протекают многочисленные побочные реакции: образование двухзамещенных гидразинов (симметричного и несимметричного), трехзамещенного гидразина, а кроме того продуктов восстановления — дезоксимонозы и меркаптана⁴¹. Важную роль играют 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-диизопропилиден-3-*p*-толуолсульфонил-*D*-глюкофуранозу и 1,2—3,4-диизопропилиден-6-*p*-толуолсульфонил-*D*-галактопиранозу; происходит только сольволиз сульфонильной группы^{43, 44}.

Используется также и наиболее старый метод¹⁰ замещения на аминно-группу атома галоида в галоидопроизводных сахаров и сахароспиртов, особенно для получения АСС (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 трифенилфосфита; 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):



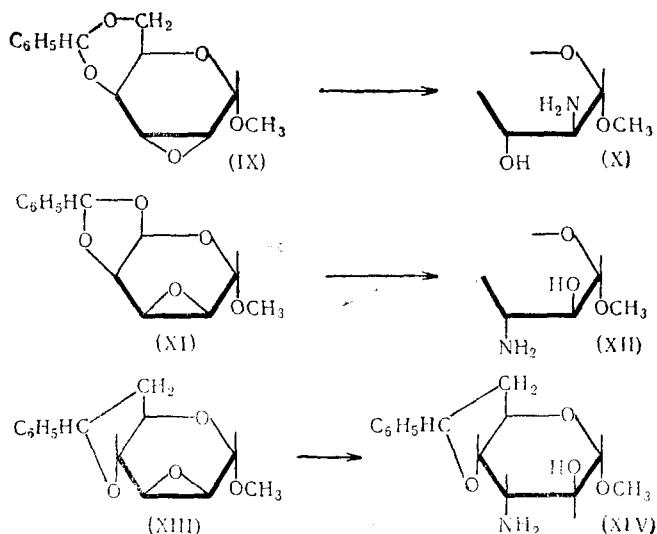
Из 5,6-ангидридов гексофураноз получают только 6-аминопроизводные^{50, 51}. В других случаях выход изомеров зависит от строения молекулы ангидрида, в частности, наличия дополнительных колец. Например, при аммонолизе метил-2,3-ангидро-4,6-*O*-бензилиден- α -*D*-гулозида (IX) получено только производное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

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

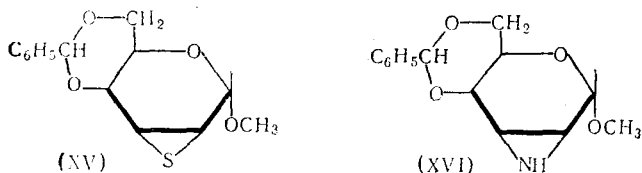
Вместо ангидридов предложено использовать непосредственно дисульфонильные эфиры и вести аммонолиз в присутствии метилата натрия: при этом первоначально образуется α -ангидрид, который сразу же присоединяет аммиак. Так, из метил-4,6-*O*-бензилиден-2,3-ди-*O*-толуолсульфонил- α -*D*-галактопиранозида получают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

Присоединение аммиака к α -окисям часто применяется для получения АС с аминно-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.

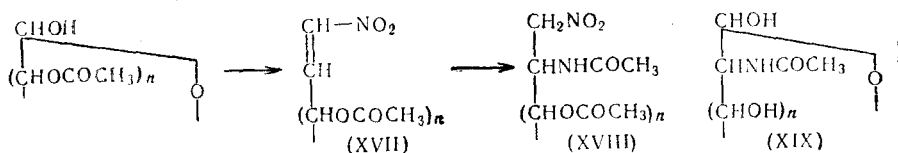


Попытка применить вместо α -ангидридов для получения серусодержащих АС соответствующий тиоаналог (эписульфид) не дала результатов: метил-2,3-эпителио- α -D-аллопиранозид (XV) реагирует с аммиаком только при 100° с образованием полимера⁵⁶. В качестве возможного исходного вещества в синтезе АС получен α -этиленимин⁵⁷ (XVI):



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

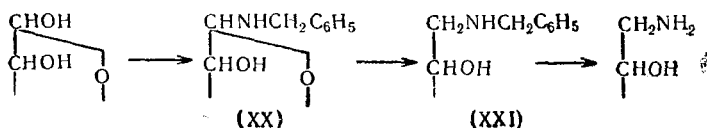
в. Присоединение аммиака к непредельным производным сахаров. При конденсации нитрометана с ацетилированными альдозами по обычной схеме получают I-нитрозамещенные непредельные спирты (XVII), способные присоединять аммиак по двойной связи с образованием нитроацетидаполиолов (XVIII):



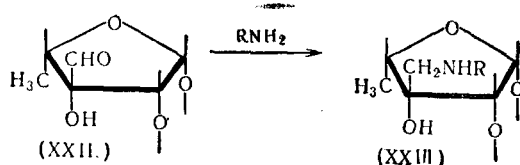
Последние превращают в натриевые производные и затем обрабатывают H_2SO_4 для снятия нитро-группы, причем получают ацетилированные АС (XIX). Обычно получается один эмпир. Этим путем синтезированы из D- и L-арабинозы D- и L-маннозамины, соответственно⁵⁹, а из D-ксилозы — D-гулозамин, идентичный с природным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

Интересно сообщение Паульсена о получении через непредельные нитросоединения производных 5-амино-5-дезоксильдоз⁶¹.

г. *Восстановительное аминирование альдоз и производных альдоновых кислот* аммиаком или аминами в присутствии гидрирующих катализаторов приводит к образованию АСС (см.⁶²). Наилучшие выходы достигаются, если исходить из N-бензилгликозиламинов (XX)⁶³; первоначально образуются N-бензилгликаminy (XXI), которые превращают гидрогенолизом в АСС.



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

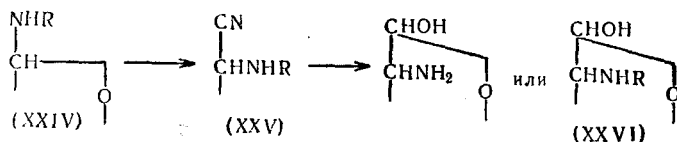


где R=H, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₆H₃₃. Полученные N-алкил-стрептомицины обладают антибактериальной активностью⁶⁴.

Восстановлением амида альгиновой кислоты получен полисахарид с CH₂NH₂-группами⁶⁵.

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

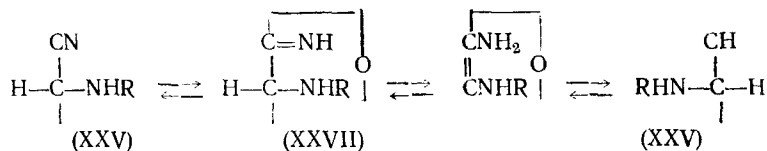
а. *Аминонитрильный синтез*. Обычный аминонитрильный синтез, использованный еще Фишером⁹ для синтеза глюкозамина, преобразован Куном и сотрудниками в чрезвычайно плодотворный метод, при помощи которого получен ряд представителей 2-амино-2-дезоксильдоз⁶⁶. Исходят из N-гликозидов альдоз (XXIV), которые с синильной кислотой дают аминонитрилы (XXV); последние подвергают частичному гидрированию и гидролизу:



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

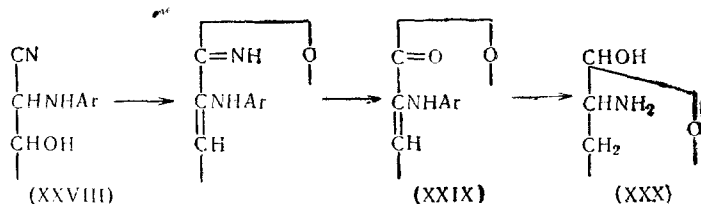
В смеси эпимерных АС, образующихся при этом синтезе, преимущественно содержится эпимер, имеющий амино-группу в *транс*-положении по отношению к OH у соседнего углерода. Найден способ направленной эпимеризации; например, нитрилы N-бензилманнозаминовой и N-бензилглюкозаминовой кислот (из бензиларабинозиламина) при нагревании в разбавленных спиртовых растворах образуют равновесные смеси

(∞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*-аллозамин⁶⁷. Эпимеризация аминонитрила (XXV) предположительно идет через иминолактон (XXVII):

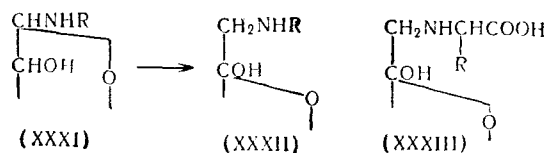


В отдельных случаях практически получается один АС, например, из треозы получена главным образом 2-амино-2-дезоксид-ксилоза⁶⁹.

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

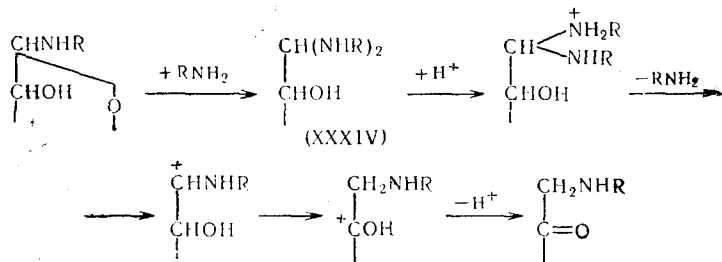


б. *Перегруппировка Амадори и обратная перегруппировка Амадори.* Перегруппировка Амадори — превращение *N*-гликозидов альдоз (XXXI) в *N*-замещенные 1-амино-1-дезоксикетозы (XXXII) является наиболее целесообразным методом получения соединений (XXXII)^{13, 16, 71, 72}:

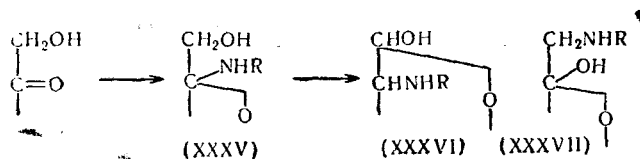


Выход продукта увеличивается с повышением основности амина, используемого для образования *N*-гликозида^{73, 74}. Первоначально реакция была применена к *N*-арилгликозидам, но впоследствии распространена на *N*-алкильные производные^{75, 76, 77}, производные жирноароматических аминов⁷⁸, а также аминокислоты, из которых образуются 1-карбоксиалкиламино-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 Михелю⁸⁵, 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-дезоксисахарозы и их производные. Реакция идет с кетозиламином или с N-алкилкетозидами (XXXV), в том числе и с производными аминокислот и пептидов⁸⁶⁻⁸⁹.



где R = H, алкил, CH(R')COOH.

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

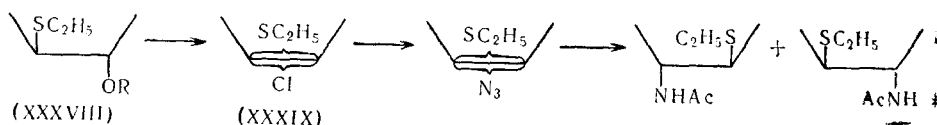
С помощью представлений о перегруппировке Амадори объясняют механизм сложных реакций биосинтеза АС^{16,90} и аминокислот⁹¹, а также реакции меланоидинообразования (реакция Майяра)^{16,92-94}.

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

а. Разработаны новые приемы превращения фенолгидразонов сахаров в АС⁹⁵. Восстановлением фенолгидразонов^{95,96} или оксимов⁹⁷ оксипроизводных моноз получают АС. В связи с тем, что разработан метод избирательного окисления альдоз до 4-оксоальдоз, намечено использование последних для синтеза 4-амино-4-дезоксисахароз⁹⁸.

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-дезоксид-глюкозы и L-идозы⁹⁹.

б. Спиртовые гидроксилы (через сульфонильную группу или атом галоида) в молекуле сахара можно заменять на азидную, CN-, фталимидную и другие группировки, которые затем обычными методами превращают в amino-группу. Так, например из 6-*p*-толуолсульфонильного эфира α-метилглюкозида через азидное производное получена 6-амино-6-дезоксид-глюкоза³³. Бэкер с сотрудниками¹⁰⁰ вводили азидную группу, используя ион эписульфения (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-дезоксид-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 (АСС) 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.

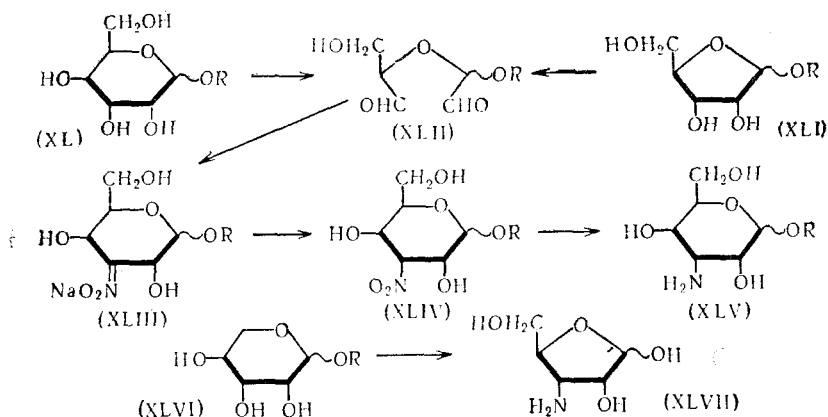
Описана конденсация моноз с акрилонитрилом (с последующим гидрированием продукта конденсации)³⁹ или с эфирами кротоновой кислоты с последующим присоединением амина по двойной связи¹⁰⁴.

В целлюлозу алкильные радикалы с амино-группами вводили, используя эпокси- и диаминоэпоксимины, присоединяющиеся по месту ОН-групп^{105, 106}.

Первичную сульфонильную группу можно заместить непосредственно, или получив предварительно иодид, на остаток CN; иодпроизводные 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 уоновые кислоты и их нитрилы, восстанавливаемые в АС. Этим путем из производных глюкозамина синтезирована 2,6-диамино-2,6-дидезокси-D-глюкоза (неозамин)¹⁰⁸. Уоновые кислоты легко получают каталитическим окислением альдоз кислородом по Хейнсу¹⁰⁹.

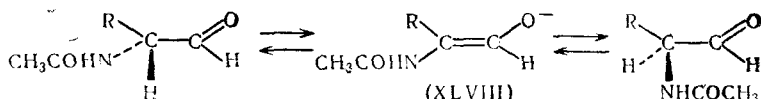
г. Разработан синтез 3-амино-3-дезоксимоноз из диальдегидов, которые образуются при окислении периодатом гликозидов гексоз и пентоз и циклизуются при действии нитрометана в 3-нитропроизводные альдоз. Если исходить из гексапиранозидов или пентафуранозидов (XL) и (XLI) через диальдегид (XLII) получают нитропроизводные гексоз (XLIV) и из последних соответствующие 3-амино-3-дезоксигексозы (XLV)¹¹⁰. Из пентапиранозидов (XLVI) получают диальдегиды, превращаемые в 3-амино-3-дезоксипентозы (XLVII)¹¹¹:



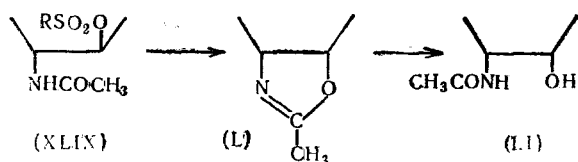
Найден способ эимеризации у C₄ Na-производных нитросоединений (XLIII) при хранении в водных растворах. Этим путем из метил-α-D-глюкопиранозиды получена смесь 3-аминопроизводных D-глюкозы, D-маннозы, D-галактозы и D-талозы, с преимущественным содержанием двух последних¹¹². Из левоглюкозана получена смесь стереоизомерных 1,6-ангидро-3-амино-3-дезоксигексоз гуло-, альтро- и идо-конфигурации¹¹³. Для циклизации диальдегидов вместо нитрометана можно применять фенилгидразин 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-галактозамин¹¹⁶. В присутствии 0,7 N NH₄OH 2-ацетида-2-дезоксид-рибоза превращается в равновесную смесь с эпимером в соотношении 2:1. Это же равновесие устанавливается, если исходить из эпимерного вещества — 2-ацетида-2-дезоксид-арабинозы. Соответствующие монозы в этих условиях не эпимеризуются. Легкость превращения в случае ацетидаальдоз объясняется индуктивным эффектом ацетида-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 получают 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 (примеры¹¹⁹⁻¹²³).

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-дезоксидальдозы; они образуются также при окислении соответствующих меркапталей надпропионовой кислотой¹²⁶.

Укорочение цепи с нередуцирующего конца производят окислением фуранозидов аминоксоз периодатом и последующим восстановлением ω-*al*-группы. Наконец, сочетанием методов удлинения цепи и последующего укорочения с нередуцирующего конца можно достичь «передвижки» amino-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 аминоксоз см.¹²⁸). Окисление 1-ацетида-1-дезоксидсахароспиртов ферментами *Acetobacter suboxydans* позволило получить 1-ацетида-1-дезоксикетозы^{129, 130}.

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

ТАБЛИЦА 1

**Синтетические аминодезоксисахара и N-замещенные аминодезоксисахара
(полученные в свободном виде и в виде О 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 сахаров</i>					
<i>D</i> -Треоза	2-амино	131,132	<i>D</i> -Глюкоза	6-алкиламиноза-мещенные	50,144
<i>D</i> -Эритроза	2-амино	131,132			
<i>D</i> -Арабиноза	2-амино	69	<i>D</i> -Глюкоза	6-фениламино	138
<i>D</i> -Арабиноза	3-амино	119	<i>D</i> -Глюкоза	6-бензиламино	138,144
<i>L</i> -Арабиноза	2-амино	133	<i>D</i> -Глюкоза	6-дипензиламино	51,144
<i>L</i> -Арабиноза	3-амино	125	<i>D</i> -Глюкоза	5-пиридино	145,146
<i>L</i> -Арабиноза	5-амино	134	<i>D</i> -Глюкоза	6-морфолино	51
<i>D</i> -Ксилоза	2-амино	69	<i>D</i> -Глюкоза	6-пирролидино	51
<i>D</i> -Ксилоза	3-амино	131	<i>D</i> -Глюкоза	6-пиперидино	51,144
<i>D</i> -Ксилоза	5-амино- и 5-аминозамещенные	95,96	<i>D</i> -Глюкоза	6-гуанидино	50
		135,136	<i>D</i> -Глюкоза	6-(2-хлорэтил)-аминозамещенные	55,138
<i>D</i> -Ксилоза	2,5-диамино	136			
<i>D</i> -Ликсоза	2-амино	38,69	<i>D</i> -Глюкоза	6-аланино	147
<i>L</i> -Ликсоза	2-амино	42	<i>D</i> -Глюкоза	2,6-диамино	108
<i>D</i> -Рибоза	2-амино	38,69,117	<i>L</i> -Глюкоза	2-амино- и 2-аминозамещенные	19
<i>D</i> -Рибоза	3-амино	111,119,137			
<i>D</i> -Рибоза	5-ди-(2-хлорэтил)-амино	103, 138	<i>D</i> -Гулоза	2-амино	19,60
<i>D</i> -Рибоза	5-(2-хлорэтил)-этиламино	138	<i>D</i> -Гулоза	3-амино	113,122,125
			<i>L</i> -Гулоза	2-амино	19
<i>D</i> -Рибоза	3,5-диамино	38	<i>D</i> -Идоза	2-амино	19,52,54
<i>L</i> -Рибоза	2-амино	40	<i>D</i> -Идоза	3-амино	52,113,122
<i>L</i> -Рибоза	3-амино	111	<i>L</i> -Идоза	2-амино	19
<i>D</i> -Аллоза	2-амино	19,67	<i>L</i> -Идоза	3-амино	122
<i>D</i> -Аллоза	3-амино	27,37,53,97,113	<i>L</i> -Идоза	5-амино	148
			<i>D</i> -Манноза	6-амино	99
<i>D</i> -Аллоза	3-этиламино	139		2-амино- и 2-аминозамещенные	19,59,68,93
<i>D</i> -Аллоза	3-этил-(2-хлорэтил)-амино	139	<i>D</i> -Манноза	3-амино	112,124,149
<i>D</i> -Аллоза	3-(2-хлорэтил)-амино	139	<i>D</i> -Манноза	4-амино	8
<i>D</i> -Аллоза	2,3-имино	57	<i>D</i> -Манноза	2,3-диамино	150
<i>D</i> -Альтроза	2-амино	19,43,140	<i>L</i> -Манноза	2-амино	19,59
<i>D</i> -Альтроза	2-метиламино	43	<i>D</i> -Галоза	2-амино	19,54,67
<i>D</i> -Альтроза	2-гуанидино	43	<i>D</i> -Галоза	3-амино	112
<i>D</i> -Альтроза	3-амино	56,113,126	<i>D</i> -Глюко- <i>D</i> -гулогептоза	3-амино	125
<i>D</i> -Галактоза	2-амино	19	<i>D</i> -Глюко- <i>D</i> -идогептоза	3-амино	125
<i>D</i> -Галактоза	3-амино	112,125			
<i>D</i> -Галактоза	6-амино	36,141	<i>D</i> -Манно- <i>D</i> -галагептоза	3-амино	125
<i>D</i> -Галактоза	6-метиламино	39			
<i>D</i> -Галактоза	6-диметиламино	142	<i>D</i> -Трео-пентулоза	5-амино	129
<i>D</i> -Галактоза	6-ариламинозамещенные	36	<i>D</i> -Эритро-пентулоза	5-амино	129
<i>D</i> -Галактоза	6-ди-(2-хлорэтиламино)	103			
<i>D</i> -Глюкоза	2-амино- и 2-аминозамещенные	19,93	<i>L</i> -Ксиллогексулоза	5-амино	130
		97,112,114			
<i>D</i> -Глюкоза	3-амино	143	<i>L</i> -Ксиллогексулоза	6-метиламино	130
<i>D</i> -Глюкоза	3-диметиламино	102			
<i>D</i> -Глюкоза	4-амино	33,50,55,99	<i>L</i> -Сорбоза	1-амино- и 1-аминозамещенные	71
			<i>D</i> -Тагатоza		76,83,89,103,151—153
<i>D</i> -Глюкоза	6-амино		<i>D</i> -Фруктоза		
<i>II. Аминодезоксипроизводные дезоксисахаров</i>					
2-Дезокси- <i>D</i> -рибоза	3-амино	100	6-Дезокси- <i>L</i> -галактоза	2-амино	155,156
6-Дезокси- <i>D</i> -альтроза	3-амино	154	6-Дезокси- <i>L</i> -галактоза	3-амино	157
3-Дезокси- <i>D</i> -галактоза	2-амино	70	6-Дезокси- <i>D</i> -глюкоза	2-амино	158

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

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

* *Примечание при корректуре.* Опубликованы также данные о синтезе 2-амино-2-дезоксид-*L*-ксилозы²⁸⁸; 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-дезоксид-*D*-альтро- γ -манногептозы, 3-амино-3-дезоксид-*D*-манно-*D*-галактогептозы²⁹⁰; 2,7-ацетидро-4-амино-4-дезоксигептозы²⁹¹; 3-амино-3,5-дидезокси-*L*-идозы²⁹²; 2-амино-2,6-дидезокси-*D*-маннозы²⁹³; 2-амино-2,6-дидезокси-*D*-галактозы²⁹⁴; усовершенствован синтез 6-амино-6-дезоксид-*D*-глюкозы²⁹⁵, 2-дезоксид-2-амино-*D*-галактозы (галактомина)¹¹⁶; маннозы²⁹⁶, 2-амино-2,6-дидезокси-*D*-галактозы²⁹⁷, 4-амино-4-дезоксид-*L*-эритрозы²⁹⁸, 4-амино-4-дезоксид-*D*-лихтозы³⁰⁴, 6-амино-6-дезоксид- и 1,6-диамино-1,6-дидезокси-*L*-сорбозы³⁰⁵, 3-амино-3,5-дидезокси-*D*-ксилозы³⁰⁶, производных 5,6-диамино-5,6-дидезокси-*D*-глюкозы и *L*-идозы³⁰⁷; усовершенствован синтез 6-амино-6-дезоксид-*D*-глюкозы²⁹⁸, 2-амино-2-дезоксид-*D*-галактозы (галактомина)¹¹⁶. См. также данные о получении аминопроизводных крахмала^{308, 309}, целлюлозы³¹⁰.

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 получают 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 дезоксилированные АС с CH_2 - и CH_3 -группами; встречаются N-алкилированные (метилованные) АС, диаминопроизводные. Кроме АС в собственном смысле в природных веществах находятся аминокислоты: 2-амино-2-дезоксид-*D*-галактуронозная, мурамовая (LII) и сиаловые [N-ацильные производные нейраминовой кислоты (LIII)]. Последние генетически связаны с маннозамином, который образуется при их расщеплении.

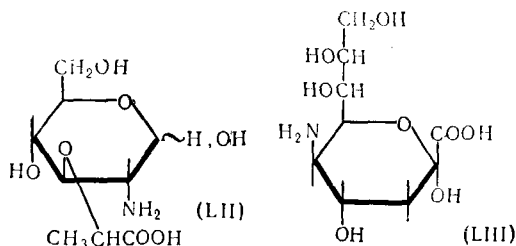
* Как правило, приводятся лишь последние для данного вещества литературные данные.

Наименование	В составе каких природных веществ обнаружены
3-Амино-3-дезоксид- <i>D</i> -рибоза	Антибиотик пуроминин ¹⁶⁶
2-Амино-2-дезоксид- <i>D</i> -галактоза (галактозамин)	Мукоидные вещества ^{14,167} , полисахариды бактерий ²⁴ , олигосахариды женского молока, ²² , вещества почвы ¹⁶⁸
2-Амино-2,6-дидезоксид- <i>D</i> -галактоза (фукозамин)	Полисахариды бактерий ^{24,169}
2-Амино-2,6-дидезоксид- <i>L</i> -галактоза	Полисахариды бактерий ¹⁶⁶
2-Амино-2-дезоксид- <i>D</i> -галактуроновая кислота	Полисахариды бактерий ^{24,170}
2-Амино-2-дезоксид- <i>D</i> -глюкоза (глюкозамин)	Мукоидные вещества ^{14,167} , полисахариды и нуклеотиды бактерий ^{23,24} , хитин грибов, насекомых и крабов ²¹ , олигосахариды женского молока ²² , вещества почвы ¹⁶⁸ ; антибиотики: трегалозамин ¹⁷¹ , паромиминин ¹⁷³ , рацемоминин О ¹⁷³ , мономинин ¹⁷⁴ , зигоминин ¹⁷⁵ , *
3-Амино-3-дезоксид- <i>D</i> -глюкоза (канозамин)	Антибиотики: канамицин А ^{176,177} канамицин В ¹⁷⁸ , канамицин С ¹⁷⁹
6-Амино-6-дезоксид- <i>D</i> -глюкоза	Антибиотик канамицин А ¹⁷⁶
3-Диметиламино-3,6-дидезоксид- <i>D</i> -глюкоза (микаминоза)	Антибиотики: магнамицин (карбоминин), лейкоминин ¹⁸⁰ , спираминин ¹⁸¹
2,6-Диамино-2,6-дидезоксид- <i>D</i> -глюкоза (неозамин С)	Антибиотики: неоминин С ^{182,183} , зигоминин ¹⁸⁴ , * паромиминин П ¹⁹⁴
2-Амино-2-дезоксид-3-О-(2-карбэтоксил)- <i>D</i> -глюкоза (мурамовая кислота)	Нуклеотиды и полисахариды бактерий ^{23,24}
3-Диметиламино-3,4,6-тридезоксид- <i>D</i> -ксилогексоза (дезозамин, пикроцин, эритролизозамин)	Антибиотики: метиминин ¹⁸⁵ , неометиминин ¹⁸⁶ , пикроминин ¹⁸⁷ , эритроминин А ¹⁸⁸ , эритроминин В ¹⁸⁹ , эритроминин С ¹⁹⁰ , олеандоиминин ¹⁹¹ , нарбоиминин ¹⁹²
2-Метиламино-2-дезоксид- <i>L</i> -глюкоза	Антибиотики: стрептоминин, дигидрострептоминин, оксистрептоминин, маннозидострептоминин ^{11,64}
2-Амино-2-дезоксид- <i>D</i> -гулоза (гулозамин)	Антибиотик стрептотрицин ¹⁹³
2,6-Диамино-2,6-дидезоксид- <i>L</i> -идоза (парамоза)	Антибиотики: неоминин В, паромиминин I ^{194,311}
2-Амино-2-дезоксид- <i>D</i> -манноза (маннозамин)	Продукт ферментативного распада сialовых кислот ¹⁹⁵
3-Амино-3,6-дидезоксид- <i>D</i> -манноза (микозамин)	Антибиотики: нистатин ¹⁹⁶ , амфотерицин В ¹⁹⁷ , пимаринин ¹⁹⁸ , трихоминин ¹⁹⁹ , кандинин, кандининин ²⁰⁰
Сialовые 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-дезоксид- <i>D</i> -галактоза	Мукоидные вещества ²⁰¹
2-Амино-2,6-дидезокси- <i>D</i> -галактоза (пневмозамин)	Полисахариды бактерий ¹⁶⁴
1-Дезокси-1- <i>N</i> - <i>o</i> -карбоксибензилрибулоза	Полисахариды бактерий ²⁰²
Замещенные 1-амино-1-дезоксид- <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-тридезоксид- <i>L</i> -ликогексоза (родозамин)	Антибиотики: родомицины, изородомицин ^{204,205} , пирромицин ²⁰⁶
2-Амино-4-ацетидамо-2,4,6-тридезоксид-гексоза	Полисахариды бактерий ²⁰⁷

* *Примечание при корректуре.* Зигоминин оказался идентичным с пароминином ^{194,312}.



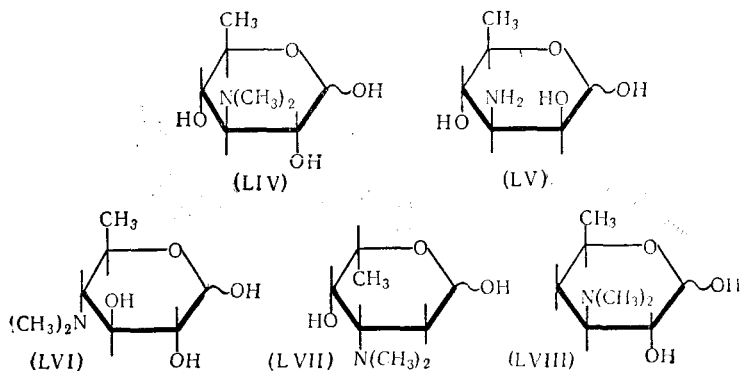
В животных организмах АС находятся по преимуществу в составе так называемых мукоидных веществ: это глюкоз- и галактозаминны и сиаловые кислоты, наряду с другими сахарами, гексуроновыми кислотами, аминокислотами, липидами. Мукоидные вещества обычно подразделяют на мукополисахариды, мукопротеиды и муколипоиды, в зависимости от количественного содержания соответствующих компонентов ¹⁶⁷. Общепринятой классификации, однако, не существует. Под мукополисахаридами (или иначе аминопполисахаридами ²⁰⁸) 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 (мукоиды) — сложные белки, имеющие в качестве простетических групп мукополисахариды; предложено эти вещества называть также гликопротеидами ²⁰⁸. Иначе мукоидные вещества подразделяют на: 1) гликопротеины, 2) мукопротеины и 3) мукопротеиды ²⁰⁹; 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. Мукоидные 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, явля-

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

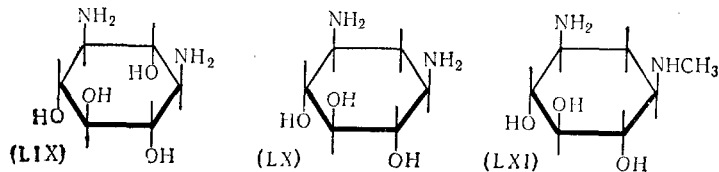
В бактериях наряду с глюкоз- и галактозаминами, мурамовой и сialовыми кислотами найдены также и более редкие АС: 2-амино-2,6-дидезокси-*D*- и -*L*-галактоза, 2-амино-2,6-дидезокси-*L*-талоза и др. Здесь АС входят в состав полисахаридов и нуклеотидов^{23, 24}.

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 пурамицин построен по типу N-гликозида (нуклеозида) 3-амино-3-дезокси-*D*-рибозы.

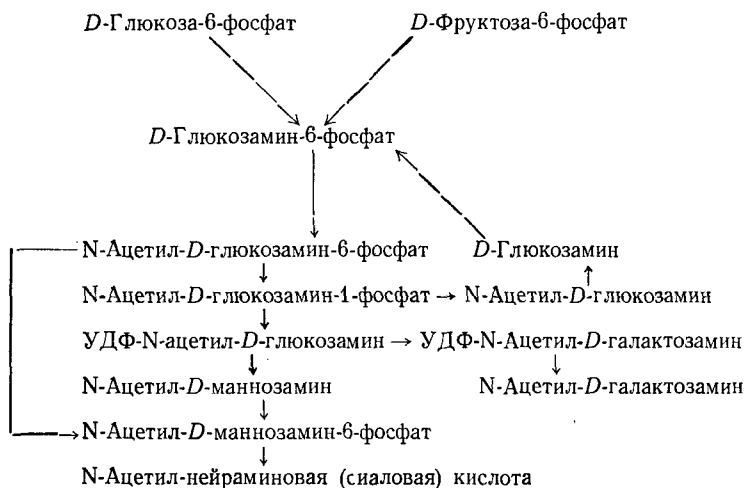
Работами последних лет существенно сокращен список природных АС неизвестной конфигурации и расшифрованы многие АС, входящие в состав антибиотиков. Так, показано, что N-диметиламинодесоксигексоза, названная микаминозой, обнаруженная в составе магнамицина (карбомицина) и других антибиотиков, которой ранее приписывали конфигурацию *D*-альтросы, является 3-N-диметиламино-3,6-дидезокси-*D*-глюкозой (LIV)^{159, 160}. Микозамин (аминодесоксигексоза 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 — амозамин и родозамин. Первый из них является представителем 4-аминогексоз, а именно 4-диметиламино-4,6-дидезокси-*D*-глюкозой (LVI)²⁰³; второй — 3-диметиламино-2,3,6-тридесокси-*L*-ликсогоксозой (LVII)²⁰⁴. Методами деструкции, исследованием спектров ЯМР и синтезом установлено, что весьма распространенный аминсахар дезозамин (пикроцин, эритролозамин) является 3-диметиламино-3,4,6-тридесокси-*D*-ксилогексозой (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 аминоксиксиклиты: стрептамин (LIX) (в стрептомицине и родственных антибиотиках), 2-десоксистрептамин (LX) (в канамицинах, неомицинах, паромимицине), неоинозамин-2 (IV) (в гигромицине)⁵, N-метил-2-десоксистрептамин (LXI) (в гигромицине В²¹⁷), 1,3-бис(метиламино)тетраоксиксиклогексан (в антибиотике актинспектаине)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 NH_3 ²²¹. 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 ОН-групп АС^{223, 224}. Подробно изучаются N-сульфированные АС (на-пример^{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 аминогруппы остатки мочевины и тиомочевины; производные мочевины циклизированы в соответствующие производные тетрагидроимидазола²⁴³, 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-аминоциклогексилглюкозаминид²⁴⁸ 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-С-фенилзамещенные глюкозамина²⁵³, 1-тиоглюкозамин²⁵⁴, тиоглюкозаминиды²⁵⁵, 1-фосфат глюкозамина²⁵⁶. Показана нестойкость О-ацетильных производных глюкозамина со свободной NH₂-группой: происходит сольволиз у C₍₃₎ даже в спиртовом растворе в обычных условиях²⁵⁷. Синтезирован 6-тиоглюкозамин²⁵⁸.

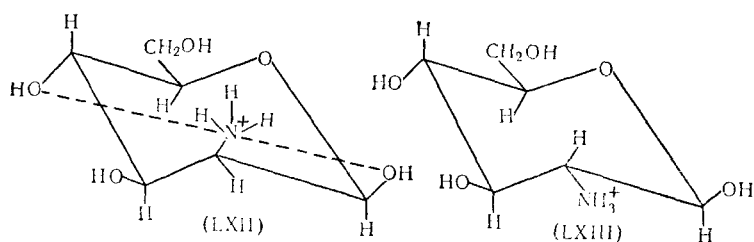
Обзор данных о превращениях АС в производные имидазола и другие гетероциклы см.²⁵⁹. При действии водного аммиака глюкозамин превращается в смесь пиразинов²⁶⁰; пиразины также образуются при кипячении ацетатов глюкозамина или 1-амино-1-дезоксифруктозы в метаноле¹⁶⁵. Так же как и в случае безазотистых сахаров, 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 солям диазония образуются триазены^{264, 265} или азосоединения за счет реакции с ароматическим ядром²⁶⁵.

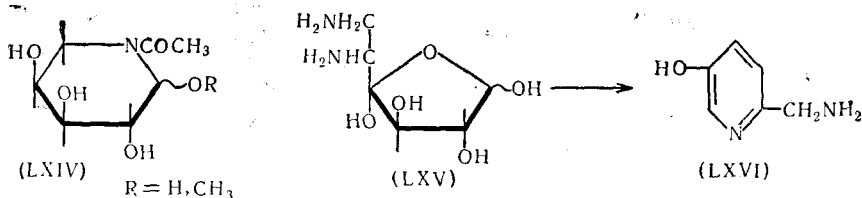
Основность маннозамина в 3 раза меньше, чем основность глюкозамина и вследствие этого при ацилировании первого получают главным образом О-ацильные производные; хлоргидрат маннозамина не способен к мутаротации. Это объяснено образованием устойчивой водородной связи между NH₃⁺ и 1- и 4-ОН-группами в манозамине (LXII), отсутствующей в глюкозамине (LVIII)²⁶⁶.



Свойства и особенности АС иного строения нежели 2-амино-2-дезоксисаальдозы и 1-амино-1-дезоксикетозы, исследованы мало. Так же как и для глюкозамина в ряде случаев, вследствие экранирующего действия NH₃⁺-группы, затруднен кислотный гидролиз О-гликозидов 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-дезоксид-α-D-талопиранозид превращается в хлоргидрат 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-дезоксид-D-глюкозид (4*N* HCl, 100°,

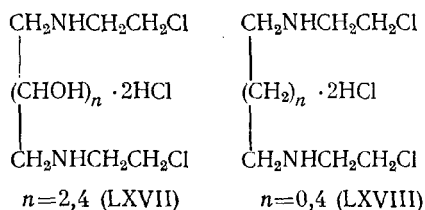
3 часа)¹⁷⁷. Для гидролиза аналогичных гликозидов 3-амино-3-дезоксид-*D*-ксилозы и -*D*-рибозы требуется многочасовое нагревание с 1*N* HCl (18—22 часа)¹³⁵. Реакция сравнительно легко проходит в сочетании с ангидризацией; вообще отмечается, что тенденция к образованию 1,6-ангидридов у 3-амино-3-дезоксигликозидов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

Очень интересны недавно опубликованные данные о циклизации АС с амино-группой у пятого С-атома: 5-ацетида-5-дезоксид-*L*-арабиноза образует циклическую форму (LXIV) с N-гетероатомом¹³⁴. Аналогичные результаты получены для 5-ацетида-5-дезоксид-*D*-ксилозы^{267, 268}. Напротив, в случае 5-амино-5-дезоксид-*L*-идозы образуется только О-фуранозидный мостик¹⁴⁸. 5,6-Диамино-5,6-дидезоксиальдогексозы (LXV) в момент образования превращаются в 2-аминометил-5-оксипирдин (LXVI)⁶¹:



V. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОВ И АМИНОДЕЗОКСИСАХАРОСПИРТОВ

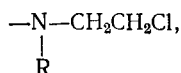
Ряд производных АС и АСС синтезированы в качестве лекарственных средств. С целью получения противоопухолевых препаратов в молекулы сахаров вводят N-β-хлорэтильную группировку. Первым по времени и наиболее активным из этих веществ явился дихлоргидрат 1,6-дидезокси-1,6-ди-(2-хлорэтиламино)-*D*-маннита, введенный в клиническую практику под названием «дегранола»²⁶⁹. Синтез этого и аналогичных соединений — производных гекситов 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 этиленаминовую группу и затем расщепляют ее хлористым водородом. Активнее «дегранола» оказался его бромистый аналог [дибромгидрат 1,6-дидезокси-1,6-ди-(2-бромэтиламино)-*D*-маннита]. Соответствующее иодпроизводное, вопреки ожиданию, мало активно. Стереизомеры «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-дезоксид- и 6-амино-6-дезоксид-*D*-глюкозы²⁹⁶. Описано получение тиогликозидов при меркаптилировании 3-амино-3-дезоксид-*D*-маннозы²⁹⁷. Получен 3-фосфат глюкозамина²⁹⁸. Исследована кинетика щелочного распада *D*-маннозамина²⁹⁹. Синтезированы производные 1,6-дитио-*D*-глюкозамина³⁰⁰. Изучены ИК спектры некоторых производных 6-амино-6-дезоксид-*D*-галактозы и 5-амино-5-дезоксид-*D*-ксилозы³⁰¹.

Подтверждено, что для противоопухолевой активности веществ этого типа определяющую роль играет наличие системы ОН-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-дезоксид-галактозы, этил-5-амино-5-дезоксид-рибофуранозиды, 1-амино-1-дезоксид-фруктозы и -*L*-сорбозы; все эти вещества оказались токсичными¹⁰³ *.

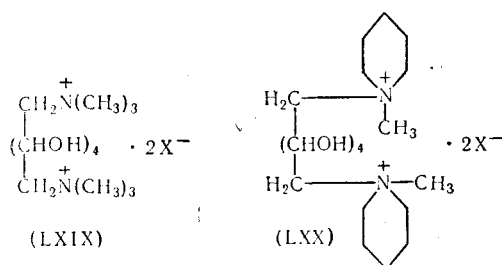
Бэкер и сотрудники синтезировали ряд производных 6-амино-6-дезоксид-глюкозы^{55, 138}, 5-амино-5-дезоксид-рибозы¹³⁸ и 3-амино-3-дезоксид-аллозы¹³⁹ с группировкой:



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

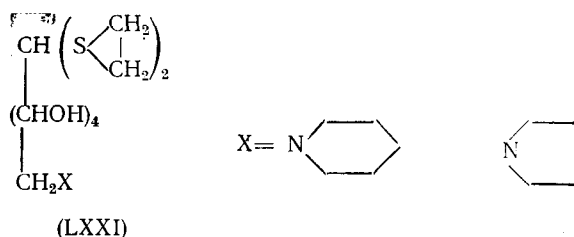
Осуществлен синтез нуклеозидов с АС в составе молекулы: антибиотика пуромидина, обладающего противоопухолевой активностью и возможных антиметаболитов: 3'-амино-2',3'-дидезоксиаденозина и 2'-амино-2'-деоксиаденозина¹⁰¹.

В качестве потенциальных лекарственных средств синтезирован ряд производных 1,6-бистриметиламмоний-1,6-дидезоксид-*D*-сорбита и -*D*-маннита (LXIX), 1,6-бисметилпиперидино-1,6-дидезоксид-*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 курареподобным действием; производные сорбита оказались активнее производных маннита.



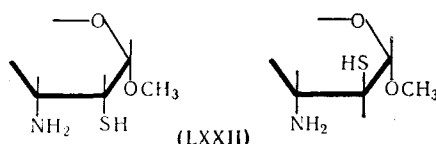
Получены противотуберкулезные гидразиды N-ацилглюкозаминил-изоникотиновой кислоты²⁷⁵. В поисках противогрибковых веществ синтезирован ряд замещенных этиленмеркапталя 6-амино-6-дезоксиглюкозы (LXXI). Из них оказались активными против очень устойчивых форм *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus niger*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

* Примечание при корректуре. Оказалось терапевтически непригодным также 1,6-бис-ди-N-(β-хлорэтильное) производное *L*-сорбозы³⁰².

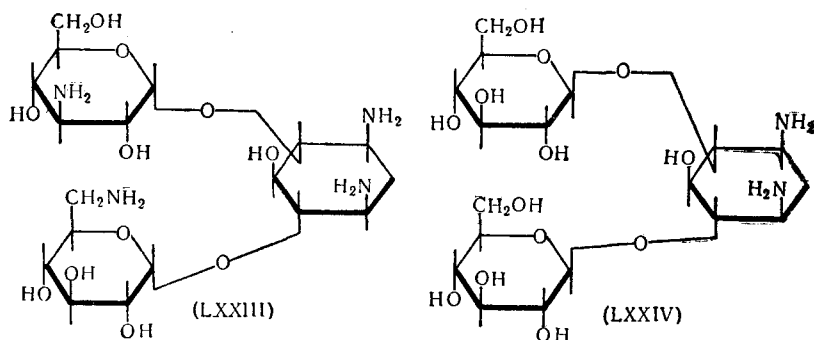


Роль азотсодержащего остатка подтверждается тем, что соответствующий меркаптал *D*-глюкозы не активен⁵¹.

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

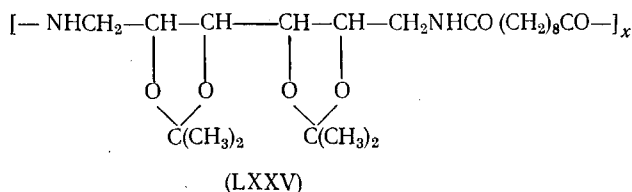


Для выяснения влияния АС на активность антибиотиков синтезирован аномер канамицина (LXXIII) без амино-групп в остатках глюкозы [4,6-ди-(β-*D*-глюкопиранозил)-дезоксистрептамин] (LXXIV), который оказался биологически не активным²⁷⁶:



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-диаминосхароспиртов и производных двухосновных кислот. 1,6-Диамино-1,6-дидезокси-2,3—4,5-диизопропилидендульцит 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-дидезокси-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^{27, 28}.

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 «сшитой» структурой. Осуществлена сополимеризация указанных амидов с другими винильными производными²⁸. В качестве возможных мономеров могут представить интерес *N*-метакрилпроизводные 1-амино-1-дезоксиксилита и 2-амино-2-дезоксиксилитана³⁰.

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 Carbohydrates, 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 Carbohydrate 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 Carbohydrate 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. Klemmer, *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. Jeanloz, *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. Burkhart, E. Braun, *Ber.*, **59**, 714 (1926).
27. B. Coxon, 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. Аникеева, 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. Cramer, H. Otterbach, H. Springman, *Ber.*, **92**, 384 (1959).
34. В. И. Векслер, *ЖОХ*, **31**, 989 (1961).
35. A. C. Core, T. Y. Shen, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3177 (1956).
36. В. 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. Horton, 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. Cummings, 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. Худынец, 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. Miler, 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. Ofstedahl, J. Org. Chem., **26**, 2153 (1961).
61. H. Paulsen, Angew. Chem., **74**, 585 (1962).
62. В. М. Березовский, 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. Колосов, 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. Деревницкая, З. А. Роговни, 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. F. 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. Dorrens, 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. Böhner, *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. В. А. Конькова, *ЖОХ*, **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. В. И. Векслер, *ЖОХ*, **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.*, **1933**, 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. Däfeldecker, *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. Däfeldecker, *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. Crumpton, D. Davies, *Bioch. J.*, **70**, 729 (1958).
170. K. Heyns, G. Kiessling, W. Lindenberg, 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. Weidman, 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. Striegler, 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. Brockman, 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, Шафнер, 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. Waehneltdt, *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. Jeanloz, *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. Baschang, *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. Porowicz, *Postepy biochem.*, **6**, 287 (1960).
221. А. А. Виллако, Ю. М. Залесская, В. Л. Холло, V Междунар. биохим. конгресс. Рефераты секц. сообщ. II, Изд. АН СССР, М., 1961, стр. 214.
222. L. Glaser, D. H. Brown, *Bioch. Bioph. Acta*, **23**, 449 (1957).
223. Н. К. Кочетков, В. А. Деревницкая, Н. В. Молодцов, *ЖОХ*, **32**, 2500 (1962).
224. N. K. Kochtkov, V. A. Derevitskaya, L. M. Likhoshesterov, N. V. Molodtsov, S. G. Kara-Murza, *Tetrahedron*, **18**, 275 (1962).
225. A. W. Bonner, I. P. McNamee, *J. Org. Chem.*, **26**, 2554 (1961).
226. Т. Укита, С. Судзуки, *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. Akija, 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. Alfes, *Tetrahedron*, **18**, 1155 (1962).
232. G. S. Marks, A. Neuberger, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4872.
233. Чжан Синь, Цзи Жу-инь, *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. Akija, T. Osawa, *Chem. Pharm. 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. Akija, T. Osawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **8**, 592 (1960); цит. по С. А., **55**, 17512 (1961).
251. Sh. Akija, T. Osawa, *Chim. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **8**, 588 (1960); цит. по С. А., **55**, 17511 (1961).
252. T. Osawa, *Chem. Pharm. 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. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **9**, 360 (1961); цит. по РЖХим., **1962**, № 8, 261 (109).
255. H. Weidmann, H. K. Zimmerman, 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); С., **1962**, 13035.
258. W. Meyer zu Reckendorf, W. A. Bonner, *J. Org. Chem.*, **26**, 5241 (1961).
259. Ю. А. Жданов, Г. Н. Дорофеев, Химические превращения углеродного скелета углеводов. Изд. АН СССР, 1962, стр. 164.
260. M. J. Taha, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2468.
261. J. N. BeMiller, R. L. Whistler, *J. Org. Chem.*, **27**, 1161 (1962).
262. F. Micheel, D. Mempel, *Makromol. Chem.*, **48**, 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. Nogradý, *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. Kimring, *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.*, **196**, 1077.
279. T. P. Bird, W. A. P. Black, E. T. Dewar, J. B. Hare, *J. Chem. Soc.*, **196**, 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. Owerend, *Chem. and Ind.*, м **1963**, 342.
283. G. Baschang, *Fortschr. org. Naturstoffe*, **20**, 1962, 200—271.
284. J. Staněk, M. Černý, J. Kocourek, J. Pacak, *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. Capek, J. Kovar, *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. Zilliken, *Ber.*, **96**, 2350 (1963).
299. M. Carlo, H. K. Zimmermann, *Lieb. Ann.*, **665**, 188 (1963).
300. T. Ito, *Agr. Biol. Chem. (Tokyo)*, **26**, 831 (1962).
301. В. И. Векслер, А. И. Филиппова, *ЖОХ*, **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. Hanessian, *J. Org. Chem.*, **28**, 2597 (1963).
312. J. D. Dutcher, *Adv. in Carbohydrate Chem.*, **18**, 259 (1963).

Ленинградский институт советской
торговли