



УДК 547.455.623'472.3.07

## ГЛЮКОЛАКТИЛОВЫЕ КИСЛОТЫ

III.\* СИНТЕЗ 2-О-[(S)-1-КАРБОКСИЭТИЛ]-D-ГЛЮКОЗЫ  
И ЕЕ R-ИЗОМЕРА

Ороско Л. Р\*\*., Чижов О. С.

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

Описано получение и свойства 2-О-[(S)-1-карбоксивтиль]-D-глюкозы и ее R-изомера. Чистый S-изомер синтезирован алкилированием этил-3,5,6-три-О-бензил- $\alpha$ , $\beta$ -D-глюкофуранозидом 2-(R)-хлорпропионовой кислотой с последующим удалением бензильных групп гидрогенолизом над палладиевым катализатором, омылением и кислотным гидролизом. При алкилировании рацемической 2-хлорпропионовой кислотой образуется смесь соответствующих S- и R-диастереомерных производных, которые были разделены хроматографией на силикагеле. Удаление защитных групп указанным выше способом дало 2-О-D-глюко-(S)-лактиловую кислоту и ее R-изомер.

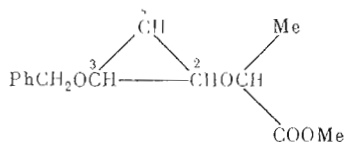
В предыдущих сообщениях [1, 2] был описан синтез S- и R-изомеров 6-О-D- и 3-О-D-глюколактиловых кислот. Настоящая работа посвящена получению, изучению свойств и аналитических характеристик R- и S-изомеров 2-О-D-глюколактиловой кислоты с целью облегчения их идентификации при возможном обнаружении в природных источниках. Исходным веществом для синтеза послужил этил-3,5,6-три-О-бензил- $\alpha$ , $\beta$ -D-глюкофуранозид (I), применяемый в медицинской практике под названием «гливенол» [3]. При взаимодействии фуранозидов (I) с 2(R)-хлорпропионовой кислотой в диоксане в присутствии гидрида натрия [4] с последующей обработкой продукта реакции диазометаном был получен чистый этил-3,5,6-три-О-бензил-2-О-[(S)-1-(метоксикарбонил)этил]- $\alpha$ , $\beta$ -D-глюкофуранозид (IIa). Выяснилось, что 2-S- (IIa) и 2-R-изомеры (IIa) и (IIб) можно разделить хроматографией на силикагеле, поэтому оказалось более удобным получать их алкилированием фуранозидов (I) рацемической 2-хлорпропионовой кислотой с последующим разделением смеси диастереомеров. Диастереомеры (IIa) и (IIб) были получены этим путем с выходами 25,5 и 47,5% соответственно. Хроматографические характеристики изомера (IIa), полученного двумя путями, совпадали.

Структура полученных соединений подтверждена их масс-, ПМР- и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектрами. Масс-спектры обоих соединений практически идентичны: в обоих имеются небольшие пики молекулярных ионов при  $m/z$  564, отвечающие ожидаемой молекулярной массе; небольшие пики в области высоких масс при  $m/z$  533 ( $M - \text{OMe}$ )<sup>+</sup>, 519 ( $M - \text{OEt}$ )<sup>+</sup>, 505

\* Сообщение II см. [1].

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

$(M - \text{COOMe})^+$ , 473  $(M - \text{PhCH}_2)^+$  и 461  $(M - \text{MeCHOCOOMe})^+$  подтверждают наличие 1-(метоксикарбонил)этильной и бензильной групп. Пики при  $m/z$  323 и 241 соответствуют фрагментам, образующимся при разрыве связи C4—C5 с локализацией заряда на фуранозном кольце и боковой цепи соответственно. Их присутствие говорит о сохранении фуранозной структуры в процессе реакции и последующего выделения диастереомеров. Наконец, наиболее интенсивный пик в обоих масс-спектрах принадлежит иону  $m/z$  249, включающему атомы C2, C3 с их заместителями и C4:



Образование ионов такой структуры характерно для простых эфиров фуранозидов [5]. Поскольку в масс-спектрах имеется ион  $m/z$  165,  $\text{PhCH}_2 \cdot \text{OCHOC}_2\text{H}_5^+$ , который должен включать, согласно [5], бензилоксигруппу при C3, для 1-(метоксикарбонил)этильной группы остается только одно возможное положение при C2.

В ПМР-спектре соединения (IIa), полученного из (I), очищенного хроматографией на силикагеле, имеется дублет при 4,98 м.д. ( $J_{1,2}$  4 Гц), который, по данным работы [6], можно приписать 1-Н  $\alpha$ -формы. Сигнал 1-Н  $\beta$ -формы в ПМР-спектре отсутствует. В спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения (IIa) имеется пик при 100,2 м.д., который, судя по данным [7], должен принадлежать атому C1  $\alpha$ -формы фуранозида. Таким образом, полученный препарат представляет собой чистый  $\alpha$ -аномер. В ПМР-спектре соединения (IIб) обнаружен дублет при 5,05 м.д. ( $J_{1,2}$  4 Гц) и уширенный синглет при 4,87 м.д. с отношением площадей приблизительно 2 : 1. Согласно работе [6], эти сигналы можно приписать 1-Н  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм соединения (IIб) соответственно. Это находится в согласии с  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектром (IIб), в котором имеются сигналы при 101,0 и 107,0 (C1  $\alpha$  и C1  $\beta$  соответственно; ср. [7]). Таким образом, соединение (IIб) представляет собой смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров с преобладанием первого.

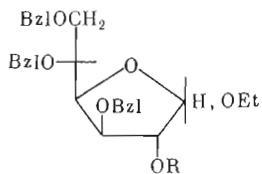
Соединения (IIa) и (IIб) были получены также при взаимодействии  $\alpha$ -метилдиазпропионата с фуранозидом (I) в присутствии эфирата трехфтористого бора, как это было описано ранее [2], с выходом 10 и 7% соответственно.

Для получения 2-О-*D*-глюко(*S*)- и (*R*)-лактиловых кислот (IIIa) и (IIIб) из соединений (IIa) и (IIб) удаляли бензильные группы гидрогенолизом на палладиевом катализаторе, затем омыляли сложнэфирные группы водным раствором едкого натра и подвергали полученные таким способом глюкофуранозиды мягкому кислотному гидролизу.

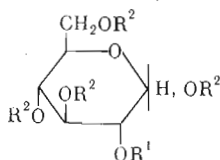
Оба вещества были однородными по данным хроматографии на бумаге, их относительные подвижности в основных и нейтральных системах растворителей различались незначительно, тогда как в кислой системе (А) диастереомеры разделялись вполне удовлетворительно (табл. 1). В то же время соединения (IIIa) и (IIIб) хорошо отделялись от их 6-О- и 3-О-изомеров именно в основных и нейтральных системах растворителей, тогда как в кислой системе (А) пятно *S*-изомера (IIIa) совпадало с пятном 3-О-*D*-глюколактиловых кислот [2], а пятно *R*-изомера — с пятном 6-О-*D*-глюколактиловых кислот [1].

При хроматографии на анионите в боратном буфере при рН 9 кислоты (IIIa) и (IIIб) удалось полностью отделить друг от друга (табл. 1), а также от их 6- и 3-замещенных изомеров [1, 2].

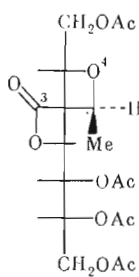
Для отнесения сигналов в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединений (IIIa), (IIIб) использованы литературные данные по спектрам 2-О-метил-*D*-глюкопи-



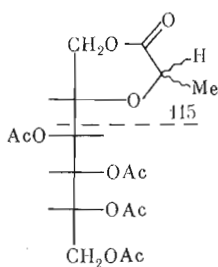
- R
- (I) H
- (IIa) (*S*)-MeCHCOOMe
- (IIb) (*R*)-MeCHCOOMe



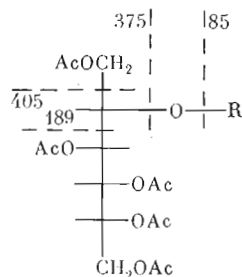
- R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>
- (IIIa) (*S*)-MeCHCOOH H
- (IIIb) (*R*)-MeCHCOOH H
- (IVa) (*S*)-MeCHCOOMe Me
- (IVb) (*R*)-MeCHCOOMe Me
- (Va) (*S*)-MeCHCOOMe Ac
- (Vb) (*R*)-MeCHCOOMe Ac



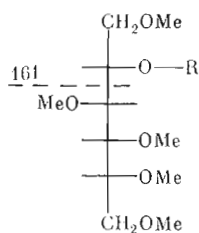
(VIb) *R*-изомер



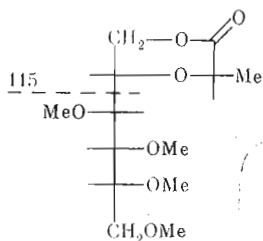
(VIIa) *S*-изомер  
(VIIb) *R*-изомер



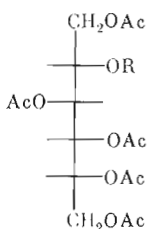
(VIIIa) R = (*S*)-MeCHCOOMe  
(VIIIb) R = (*R*)-MeCHCOOMe



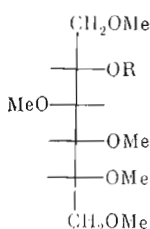
(IXa) R = (*S*)-MeCHCOOMe  
(IXb) R = (*R*)-MeCHCOOMe



(Xb)



(XIa) R = (*S*)-MeCHCH2OAc  
(XIb) R = (*R*)-MeCHCH2OAc



(XIIa) R = (*S*)-MeCHCH2OMe  
(XIIb) R = (*R*)-MeCHCH2OMe

Хроматографические характеристики 2-О-*D*-глюколактиловых кислот (IIIa, б)

Соединение	R*Glc			Время удерживания **, мин
	А	Б	В	
(IIIa)	2,10	0,69	0,72	77,0
(IIIб)	1,83	0,66	0,69	90,0

\* Приведены по порядку подвижности в системах: BuOH — H<sub>2</sub>O — AcOH, 5 : 2 : 1 (А), BuOH — H<sub>2</sub>O — Py, 6 : 3 : 4 (Б), BuOH — EtOH — H<sub>2</sub>O, 4 : 5 : 1 (В), нисходящая хроматография на бумаге FN-II (ГДР), пятна обнаруживали анилинфталатом.

\*\* Анализатор углеводов «Technicon SC-2», колонка 25×0,6 см, смола ДА-Х4 (Durrum, США), 50°С, 1 мл 0,5 М буфера (боратный, рН 9,0) в 1 мин.

Таблица 2

Химические сдвиги <sup>13</sup>С (δ, м.д.) в ЯМР-спектрах 2-О-*D*-глюколактиловых кислот

Соединение	Конфигурация при С1	Ряд	С1	С2	С3	С4	С5	С6	СН <sub>2</sub> —	—СН—	—СООН
(IIIб)	α	S	91,3	80,3	73,8	71,0	72,8	61,8	19,8	76,1	178,2
(IIIa)	α	R	91,3	80,4	73,0	71,0	72,3	61,7	19,5	75,7	178,2
(IIIб)	β	S	97,0	83,8	77,0	71,0	77,0	61,8	19,7	76,1	178,2
(IIIa)	β	R	96,8	83,8	77,0	71,0	77,35	61,9	19,7	76,4	178,2
2-О-Метил- <i>D</i> -глюкопираноза [8]	α		90,7	81,9	73,5	71,3	72,8	62,4			
	β		97,1	85,2	76,8	71,3	77,3	61,4			

ранозы [8], а также изомерных *D*-глюколактиловых кислот [1, 2] (см. табл. 2). Оба соединения образуют в водном растворе равновесную смесь α- и β-аномеров с преобладанием последнего. Образования лактонов в данных условиях, судя по отсутствию каких-либо сигналов, кроме приведенных в табл. 2, в сколько-нибудь заметных количествах не происходит. Различия между спектрами диастереомеров невелики и лишь немного превышают обычную ошибку при определении химических сдвигов.

Метилирование 2-О-*D*-глюколактиловых кислот по методу Хакомори [9] дает для обоих диастереомеров один главный компонент (времена удерживания 33,2 и 32,5 мин соответственно), масс-спектр которого хорошо согласуется с ожидаемым для соответствующего полностью метилированного метилпиранозида [5]. Наиболее интенсивные пики в нем принадлежат ионам с *m/z* 173, 160 и 75, откуда однозначно следует, что остаток молочной кислоты расположен при С2.

Ацетилирование глюколактиловых кислот (IIIa) и (IIIб) уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия дает сложные смеси продуктов. В случае (IIIa) ГЖХ показывает присутствие трех главных компонентов с временами удерживания 18,8; 19,4 и 20,1 мин, однако, судя по их масс-спектрам, ни одно из этих соединений не является ацетатом метилового эфира (Va). В смеси продуктов ацетилирования (IIIб) при помощи ГЖХ обнаружены также три основных компонента наряду со многими минорными, но и в этом случае нормальный ацетат (Vб) найти не удалось. Имеющаяся информация не позволяет высказать каких-либо соображений о структуре продуктов ацетилирования.

Восстановление кислоты (IIIб) боргидридом натрия с последующим ацетилированием и метилированием диазометаном ведет к смеси трех основных компонентов с временами удерживания 20,7; 20,9 и 21,9 мин.

Масс-спектры первых двух соответствуют изомерным лактонам (VIб), (VIIб), причем высокая интенсивность пика иона с  $m/z$  115 в масс-спектре соединения со временем удержания 20,9 мин позволяет приписать ему структуру 2→1-лактона (VIIб). Масс-спектр третьего соединения с временем удержания 21,9 мин однозначно соответствует структуре (VIIIб). Кислота (IIIа) при такой же обработке дает лишь два продукта: (VIIа) и (VIIIа), масс-спектры которых идентичны масс-спектрам (VIIб) и (VIIIб).

Восстановление кислоты (IIIб) боргидридом натрия с последующим метилированием по Хакомори [9] дает смесь двух соединений в отношении 1:10. Масс-спектр минорного компонента соответствует лактону (Хб), а масс-спектр главного — метиловому эфиру (IXб). Из соединения (IIIа) при аналогичной обработке получено только соединение (IXа).

При восстановлении соединений (IIа) и (IIб) алюмогидридом лития с последующим удалением защитных групп гидрированием на палладиевом катализаторе, гидролизом разбавленной соляной кислотой и восстановлением боргидридом натрия были получены 2-О-[(S)-1-(ацетоксиметил)]этил-D-сорбит и его R-изомер, которые без дальнейшей очистки были превращены в ацетаты (XIа), (XIб) и метиловые эфиры (XIIа), (XIIб).

Масс-спектры соединений (XIа), (XIб), как и масс-спектры их 6- и 3-замещенных изомеров [1, 2], содержат интенсивные пики с  $m/z$  101 и 375, а также серию пиков фрагментов, образованных из иона 375 путем элиминации молекул уксусной кислоты, кетена или уксусного ангидрида ( $m/z$  333, 273, 213, 171, 153, 111). Наиболее интенсивный пик в масс-спектрах принадлежит характеристическому фрагменту C2 с  $m/z$  203, присутствие которого позволяет отличить соединения (XIа), (XIб) от соответствующих производных 6-О- и 3-О-D-глюколактиловых кислот [1, 2].

Метиловые эфиры (XIIа) и (XIIб) имеют различающиеся времена удерживания при ГЖХ (см. «Экспериментальную часть»). Их масс-спектры содержат интенсивный пик  $m/z$  73, соответствующий иону  $\text{MeCNCH}_2\text{OMe}$ , и достаточно интенсивный пик характеристического фрагмента C2, наличие которого позволяет отличить соединения (XIIа), (XIIб) от их 3-О-замещенных изомеров [1]. От соответствующих производных 6-О-глюколактиловой кислоты соединения (XIIа, б) отличаются низкой интенсивностью пика  $m/z$  103 (ср. [2]).

Таким образом, как соединения (XIа), (XIб), так и метиловые эфиры (XIIа), (XIIб) представляют собой достаточно удобный тип производных для хроматомасс-спектрометрической идентификации 2-О-D-глюколактиловых кислот (IIIа), (IIIб).

### Экспериментальная часть

Газожидкостную хроматографию (ГЖХ) выполняли на приборе «Pye Unicam», серия 104 (Англия). Колонка А: 0,4×90 см, 3% ECNSS-M на газхроме Q, 100—200 меш; колонка Б: 0,4×90 см, 3% SE-30 на хромосорбе W, газ-носитель — азот, 60 мл/мин. Хроматомасс-спектрометрия выполнена на приборе «Varian MAT III Glom» (США).

Спектры ПМР получали на приборе «Tesla В-497» (ЧССР), спектры  $^{13}\text{C}$ -ЯМР — на приборе «Bruker WP-60» (ФРГ). Масс-спектры получали на приборе «Varian MAT IIIб» (США) с прямым вводом пробы (70 эВ).

Вещества для съемки ЯМР-спектров растворяли в  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{D}_2\text{O}$ , внутренним стандартом служили  $\text{Me}_4\text{Si}$  или  $\text{MeOH}$  соответственно.

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

Этил-3, 5, 6-три-О-бензил-2-О[(S)-1-(метоксикарбонил)этил]- $\alpha, \beta$ -D-глюкофуранозид (IIа). Фуранозид (I) (48 мг) в 10 мл абс. диоксана об-

рабатывали (*S*)-2-хлорпропионовой кислотой (9,5 мг) в присутствии NaH (50 мг) и затем избытком раствора диазометана в хлористом метиле, как описано в работе [1]. Остаток после удаления хлористого метилена представляет собой однородное вещество. Выход 50 мг (88%). ТСХ (эфир — бензол, 1 : 10, силикагель L, 5/40 мкм),  $R_f$  0,4.

*Этил-3,5,6-три-О-бензил-2-О-[(S)-1-(метоксикарбонил)этил] -  $\alpha$ -D-глюкофуранозид (IIa) и его  $\alpha,\beta$ -(R)-изомер (IIб)*. Фуранозид (I) (1410 мг) обрабатывали NaH (500 мг) и (*RS*)-2-хлорпропионовой кислотой (950 мг), как описано в работе [1]. ТСХ (эфир — бензол; 1 : 10, силикагель 5/40 мкм) показывает присутствие в реакционной смеси двух компонентов с  $R_f$  0,5 и 0,4. Смесь хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте бензол — эфир и получили 670 мг (47,5%) первого и 360 мг (25,5%) второго компонента.

*S-Изомер (IIa)*: сиропообразное вещество,  $R_f$  0,4 (ТСХ). Масс-спектр:  $m/z$  (интенсивность, %): 564(0,2), 533(0,2), 519(2), 505(0,4), 473(1,2), 461(2), 443(0,6), 431(0,6), 427(28), 369(4), 355(3), 329(13), 321(13), 303(8), 299(20), 277(6), 249(100), 241(20), 219(40), 215(15), 165(34), 163(15), 159(60), 149(17), 145(20).

Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,05—1,25 (3H, м,  $CH_3$  этильной группы), 1,32 (3H, д,  $CH_3$ ,  $J_{1,2}$  7 Гц), 3,65 (3H, с,  $OCH_3$ ), 4,52 (6H, м,  $CH_2$  бензильной группы), 4,98 (1H, д, 1-Н $\alpha$ ,  $J_{1,2}$  4 Гц).

Спектр  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 15,2 ( $CH_3$  этильной группы), 18,5 ( $CH_3$  (метоксикарбонил)этильной группы), 51,8 ( $OCH_3$ ), 63,9 ( $CH_2$  этильной группы), 71,3—84,4 (9C, C2, C3, C4, C5, C6,  $3CH_2$  бензильных групп), 100,2 ( $C1\alpha$ ), 127,4—199,15 (6C, C-атомы бензольных колец).

*R-Изомер (IIб)*: сиропообразное вещество,  $R_f$  0,5 (ТСХ). Масс-спектр:  $m/z$  (интенсивность, %): 564(0,5), 533(0,05), 519(0,2), 505(0,1), 473(4), 461(2), 443(0,1), 431(0,1), 427(52), 369(4), 355(1), 329(3), 321(22), 303(12), 299(7), 277(1), 249(100), 241(12), 219(25), 215(12), 165(24), 163(12), 159(10), 149(12), 145(18).

Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,03—1,23 ( $CH_3\alpha$  и  $\beta$  этильной группы), 1,32 (3H, д,  $CH_3\beta$ ,  $J_{1,2}$  7 Гц), 1,36 (3H,  $CH_3\alpha$ ,  $J_{1,2}$  7 Гц), 3,62 (3H, с,  $CH_3O\beta$ ), 3,65 (3H,  $CH_3O\alpha$ , с), 4,50 (6H, м,  $CH_2$  бензильных групп), 4,87 (1H, д, 1-Н $\beta$ ,  $J_{1,2}$  1,5 Гц), 5,05 (1H, д, 1-Н $\alpha$ ,  $J_{1,2}$  4 Гц).

Спектр  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 15,2 ( $CH_3$  этильной группы), 18,7 и 18,8 ( $C2'\alpha$  и  $\beta$ ), 51,8 ( $OCH_3\alpha$  и  $\beta$ ), 63,9 ( $CH_2\alpha$  и  $\beta$  этильной группы), 71,4—85,8 (9C,  $\alpha$  и  $\beta$ , C2, C3, C4, C5, C6,  $3CH_2$  бензильных групп), 101,0 ( $C1\alpha$ ), 107,0 ( $C1\beta$ ), 127,25—138,8 (C бензольных колец).

*2-О-[(S)-1-карбоксиил] -D-глюкоза (2-О-D-глюко-(S)-лактиловая кислота) (IIIa)*. 500 мг вещества (IIa) в 20 мл метанола гидрировали в присутствии 200 мг 5% Pd/C при 20° С. Окончание реакции контролировали с помощью ТСХ. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали и остаток омыляли 2 н. NaOH (4 ч, 20° С), добавляли катионит Ку-2 (H<sup>+</sup>-форма), фильтровали и упаривали. Остаток гидролизovali 10 мл 2 н. HCl при 100° С в течение 2 ч. Гидролизат упаривали, остаток высушивали в вакууме над  $P_2O_5$  и КОН и получали 190 мг (85%) вещества (IIIa),  $[\alpha]_D^{20} +29,5$  (с 1, H<sub>2</sub>O, pH 9,0). Хроматографические характеристики см. в табл. 1, спектр  $^{13}C$ -ЯМР — в табл. 2.

*2-О-[(R)-1-карбоксиил] -D-глюкоза (2-О-D-глюко-(R)-лактиловая кислота) (IIIб)*. 500 мг вещества (IIб) обрабатывали, как описано выше, получали диастереомер (IIIб). Выход 200 мг (90%).  $[\alpha]_D^{20} +62,1^\circ$  (с 1, H<sub>2</sub>O, pH 9,0). Хроматографические характеристики см. в табл. 1, спектры  $^{13}C$ -ЯМР — в табл. 2.

*Ацетилирование 2-О-D-глюко-(S)-лактиловой кислоты*. К раствору 10 мг кислоты (IIIa) в 2 мл уксусного ангидрида прибавляли 10 мг сухого ацетата натрия, ампулу запаивали и выдерживали 30 мин при 120° С, затем отгоняли уксусный ангидрид. Остаток растворяли в 10 мл воды и экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты упаривали и обрабатывали

избытком раствора диазометана в хлористом метиле до сохранения желто-зеленого цвета. ГЖХ (колонка Б, 130° С, 6° С/мин) показала присутствие трех главных компонентов с временами удерживания ( $\tau_R$ ) 18,8; 19,4 и 20,1 мин. Масс-спектр вещества с  $\tau_R$  18,8 мин,  $m/z$  (интенсивность, %): 301(1), 286(1), 272(4), 259(3), 244(8), 230(30), 229(3), 217(4), 170(10), 167(6), 159(11), 142(27), 129(100), 115(100), 114(100), 101(100).

Масс-спектр вещества с  $\tau_R$  19,4 мин,  $m/z$  (интенсивность, %): 301(10), 298(12), 286(8), 273(6), 255(13), 245(13), 244(100), 199(18), 153(56), 143(90), 142(90), 139(75), 129(75), 127(70), 115(85), 114(75), 101(90), 97(100).

Масс-спектр вещества с  $\tau_R$  20,2 мин,  $m/z$  (интенсивность, %): 301(2), 287(2), 272(1), 271(1), 245(5), 241(3), 299(15), 212(8), 187(25), 170(7), 145(100), 139(10), 129(6), 128(27), 127(26), 115(18), 110(15), 97(15), 86(40), 81(34).

*Ацетилирование 2-О-Д-глюко-(R)-лактиловой кислоты.* 10 мг кислоты (IIIб) растворяли в 2 мл уксусного ангидрида и обрабатывали, как описано выше. ГЖХ (колонка Б, 130° С, 6° С/мин) показывает присутствие трех компонентов с  $\tau_R$  18,8; 19,4 и 20,1 мин, масс-спектры которых соответствовали полученным в предыдущем опыте.

*Метил-3,4,6-три-О-метил-2-О-[(R)-1-(метоксикарбонил)этил] -  $\alpha,\beta$  - Д-глюкопиранозид (IVб).* 5 мг вещества (IIIб) метилировали 1 мл  $\text{CH}_3\text{I}$  по методу Хакомори [9]. ГЖХ (колонка Б, 130° С, 4° С/мин) показывает присутствие одного компонента с  $\tau_R$  32,5 мин. Масс-спектр,  $m/z$  (интенсивность, %): 259(2), 247(3), 245(2), 231(2), 229(2), 227(2), 219(4), 213(4), 203(1), 201(2), 199(1), 187(2), 183(1), 173(67), 160(100), 155(2), 147(3), 145(2), 143(4), 141(1), 131(6), 127(4), 117(4), 115(3), 113(3), 111(7), 101(22), 88(16), 87(19), 85(8), 75(60).

*Метил-3,4,6-три-О-метил-2-О-[(S)-1-(метоксикарбонил)этил] -  $\alpha,\beta$  - Д-глюкопиранозид (IVа).* 5 мг вещества (IIIа) обрабатывали как описано выше для соединения (IIIб). ГЖХ (колонка Б, 130° С, 4° С/мин) показывает присутствие одного компонента с  $\tau_R$  33,2 мин. Масс-спектр практически идентичен предыдущему.

*2-О-[(R)-1-карбоксиил]-D-сорбит и продукты его ацетилирования (VIб), (VIIб), (VIIIб).* К раствору 5 мг вещества (IIIб) в 1 мл воды добавляли 50 мг  $\text{NaBH}_4$ , оставляли на 24 ч при 20° С, обрабатывали катионитом Ку-2 ( $\text{H}^+$ -форма), фильтровали, фильтрат упаривали с метанолом и высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  при 60° С. Полученный препарат ацетилировали с последующим метилированием в условиях, описанных выше. ГЖХ (колонка Б, 130° С, 6° С/мин) показала присутствие трех компонентов с  $\tau_R$  20,7 (VIб), 20,9 (VIIб) и 21,9 мин (VIIIб). Масс-спектр вещества (VIб),  $m/z$  (интенсивность, %): 362(9), 347(2), 344(3), 341(2), 320(5), 302(4), 289(30), 287(8), 267(4), 265(2), 259(9), 255(19), 244(16), 243(15), 229(9), 227(9), 213(9), 201(47), 185(44), 183(16), 175(10), 171(9), 169(19), 159(100), 157(29), 146(100), 145(41), 141(48), 115(54).

Масс-спектр вещества (VIIб),  $m/z$  (интенсивность, %): 404(2), 362(5), 345(10), 331(8), 320(53), 302(16), 289(24), 278(16), 271(8), 259(10), 257(2), 243(4), 242(8), 229(26), 224(24), 217(50), 201(19), 199(15), 175(24), 157(52), 145(100), 141(100), 127(93), 115(100), 103(100).

Масс-спектр вещества (VIIIб),  $m/z$  (интенсивность, %): 418(32), 405(8), 376(15), 375(100), 345(19), 333(10), 303(51), 273(58), 231(34), 217(15), 213(25), 201(38), 189(100), 175(10), 171(39), 159(57), 157(74), 147(96), 145(100), 87(100).

*2-О-[(S)-1-карбоксиил]-D-сорбит и продукты его ацетилирования (VIIа), (VIIIа).* 5 мг вещества (IIIа) восстанавливали  $\text{NaBH}_4$ , ацетилировали и метилировали, как описано выше. ГЖХ (колонка Б, 130° С, 6° С/мин) показала присутствие двух компонентов с  $\tau_R$  20,9 (VIIа) и 21,9 мин (VIIIа).

*2-О-[(R)-1-карбоксиил]-D-сорбит и продукты его метилирования*

(IXб), (Xб). 10 мг соединения (IIIб) восстанавливали  $\text{NaBH}_4$  и метилировали по методу Хакомори [9]. ГЖХ показала присутствие двух компонентов в отношении 1:10 с  $\tau_R$  17,4 (Xб) и 18,4 мин (IXб) (колонка Б, 130° С, 4° С/мин). Масс-спектр соединения (Xб),  $m/z$  (интенсивность, %): 247(1), 215(1), 203(16), 183(3), 171(7), 159(8), 145(8), 143(11), 129(16), 128(61), 127(17), 115(24), 89(100).

Масс-спектр соединения (IXб),  $m/z$  (интенсивность, %): 261(45), 249(54), 235(18), 229(14), 217(14), 205(27), 203(81), 177(18), 173(100), 161(54), 146(40), 145(100), 133(100), 103(25), 101(100), 89(100).

*1,3,4,5,6-Пента-О-метил-2-О-[(S)-1-(метоксикарбонил)этил]-D-сорбит* (IXа) получали из соединения (IIIа), как описано выше для (IIIб). ГЖХ (колонка Б, 130° С, 4° С/мин) показала присутствие одного компонента с  $\tau_R$  18,4 мин.

*1,3,4,5,6-Пента-О-ацетил-2-О-[(S)-1-(ацетоксиметил)этил]-D-сорбит* (XIа). К раствору 5 мг соединения (IIа) в 4 мл эфира прибавляли 50 мг  $\text{LiAlH}_4$  и реакционную смесь кипятили, окончание реакции контролировали с помощью ТСХ. После охлаждения к смеси осторожно прибавляли этилацетат и упаривали досуха, добавляли 10 мл воды и экстрагировали хлороформом, объединенные экстракты упаривали, остаток гидрировали над  $\text{Pd/C}$ , гидролизovali 2 н.  $\text{HCl}$  (100° С, 2 ч), восстанавливали  $\text{NaBH}_4$  и ацетилировали, как описано выше. ГЖХ (колонка А, 195° С) показала присутствие одного компонента с  $\tau_R$  17,0 мин (XIа). Масс-спектр,  $m/z$  (интенсивность, %): 419(2), 375(80), 347(1), 333(2), 317(1), 291(1), 273(14), 259(2), 257(1), 245(1), 231(2), 229(1), 217(1), 215(2), 213(25), 207(1), 203(100), 173(1), 171(6), 169(4), 157(6), 153(70), 145(3), 139(12), 115(15), 111(18), 101(100).

*1,3,4,5,6-Пента-О-ацетил-2-О-[(R)-1-(ацетоксиметил)этил]-D-сорбит* (XIб) получали из соединения (IIб) аналогично описанному для (XIа). ГЖХ (колонка А, 195° С) показала присутствие одного главного компонента (XIб) с  $\tau_R$  15,5 мин. Масс-спектр практически идентичен предыдущему масс-спектру (XIа).

*1,3,4,5,6-Пента-О-метил-2-О-[(S)-1-(метоксиметил)этил]-D-сорбит* (XIIа). 5 мг соединения (IIа) восстанавливали  $\text{LiAlH}_4$ , подвергали гидрогенолизу, гидролизovali и восстанавливали  $\text{NaBH}_4$ , как описано выше. Полученный полиол метилировали по Хакомори. ГЖХ (колонка Б, 130° С, 4° С/мин):  $\tau_R$  27,7 мин.

Масс-спектр,  $m/z$  (интенсивность, %): 265(1), 247(1), 233(6), 221(0,2), 215(3), 203(1), 191(1), 189(4), 185(0,5), 177(2), 175(1), 171(2), 159(8), 157(1), 147(11), 145(20), 133(7), 129(1), 127(1), 119(3), 115(4), 103(4), 101(28), 89(24), 73(100).

*1,3,4,5,6-Пента-О-метил-2-О-[(R)-1-(метоксиметил)этил]-D-сорбит* (XIIб) получали аналогично (XIIа) из 5 мг фуранозида (IIб). ГЖХ (колонка Б, 130° С, 4° С/мин):  $\tau_R$  29,7 мин. Масс-спектр практически идентичен масс-спектру соединения (XIIа).

*Этил-3,5,6-три-О-бензил-2-О-[(S)-1-(метоксикарбонил)этил]- $\alpha,\beta$ -D-глюкофуранозид* (IIа) и его *R*-изомер (IIб). 480 мг вещества (I) в 50 мл абс. хлористого метилена обрабатывали 114 мг метилового эфира  $\alpha$ -диазопропионовой кислоты и 0,02 мл эфирата  $\text{BF}_3$ , как описано в работе [2]. ТСХ (10% эфира в бензоле, силикагель L, 5/40 мкм) показывает присутствие двух главных компонентов с  $R_f$  0,5 и 0,4. Смесь хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте бензол — эфир и получали 60 мг (7%) первого и 80 мг (10%) второго компонента.

*S*-Изомер — сиропообразное вещество,  $R_f$  0,4 (ТСХ). Масс-спектр совпадает с масс-спектром, приведенным выше для соединения (IIа).

*R*-Изомер — сиропообразное вещество,  $R_f$  0,5 (ТСХ). Масс-спектр совпадает с приведенным выше для соединения (IIб).



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ороско Л. Р., Чижов О. С. Глюколактиловые кислоты. II. Синтез 3-О-[(*S*)-1'-карбоксивэтил]-*D*-глюкозы и ее (*R*)-изомера.— Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 3, с. 261—272.
2. Ороско Л. Р., Чижов О. С. Глюколактиловые кислоты. I. Синтез 6-О-[(*S*)-1'-карбоксивэтил]-*D*-глюкозы и ее (*R*)-изомера.— Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 9, с. 1321—1331.
3. Huber G., Rossi A. Über tribenzyl-*D*-glucofuranoside, eine neue Gruppe von Heilmitteln auf dem Kohlenhydratgebiet.— Helv. chim. acta, 1968, B. 51, № 6, S. 1185—1202.
4. Sinau P., Halford M. D., Choudhury M. S., Gross P. H., Jeanloz R. W. The synthesis of the *D*-manno analogue of muramic acid, 2-amino-3-О-(*D*-1-carboxyethyl)-2-deoxy-*D*-mannose.— J. Biol. Chem., 1972, v. 247, № 2, p. 391—397.
5. Чижов О. С., Орт А. Я. Масс-спектрометрия углеводов.— Успехи биол. химия, 1978, т. 19, с. 151—183.
6. Гусев В. Д., Стручкова М. И., Толкачев О. И., Евстигичева Р. П. Спектральные исследования производных фураноз.— Биоорган. химия, 1977, т. 3, № 3, с. 385—393.
7. Шапков А. С., Чижов О. С. Спектроскопия <sup>13</sup>C-ЯМР в химии углеводов и родственных соединений.— Биоорган. химия, 1976, т. 2, № 4, с. 437—497.
8. Usui T., Yamaoka N., Matsuda K., Tuzimura K., Sugiyama H., Seto S. <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectra of glucobioses, glucotrioses, and glucans.— J. Chem. Soc., Perkin I, 1973, № 20, p. 2425—2432.
9. Nakomori S. Rapid permethylation of glycolipids and polysaccharides catalyzed by methylsulfinyl carbanion in dimethyl sulfoxide.— J. Biochem., 1964, v. 55, № 2, p. 205—208.

Поступила в редакцию  
10.IX.1980

### GLUCOLACTILIC ACIDS. III. SYNTHESIS OF 2-O-[(*S*)-1-CARBOXYETHYL]-*D*-GLUCOSE AND ITS *R*-ISOMER

OROSCO L. R., CHIZHOV O. S.

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

The synthesis and properties of 2-O-[(*S*)-1-carboxyethyl]-*D*-glucose and its *R*-isomer are described. Pure *S*-isomer is obtained after alkylation of ethyl 3,5,6-tri-*O*-benzyl- $\alpha,\beta$ -*D*-glucofuranoside by 2-(*R*)-chloropropionic acid and subsequent hydrogenolysis in the presence of palladium catalyst, saponification and acid hydrolysis. Alkylation of racemic 2-chloropropionic acid produced a mixture of corresponding *S*- and *R*-diastereomeric derivatives which were separated by silica gel chromatography. Removal of the protective groups as described above gave 2-*O*-*D*-gluco-(*S*)-lactilic acid and its *R*-isomer.