

© Коллектив авторов, 2005

С. Н. Лавренов, М. Н. Преображенская

L-АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА. СВОЙСТВА И МЕТОДЫ ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ

ГУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН, Москва

В обзорной статье рассмотрены и систематизированы сведения о химических свойствах L-аскорбиновой кислоты и методах получения её производных. Также рассмотрены свойства некоторых важных производных аскорбиновой кислоты и области их применения.

L-Аскорбиновая кислота (АК) — (γ -лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты) (**1**) — является одним из важнейших веществ, участвующих в метаболизме организмов. Она встречается в животных и растительных клетках повсеместно, и выполняет разнообразные функции: участвует в окислительно-восстановительных реакциях, является ловушкой токсичных свободных радикалов, образует комплексы с металлами и белками [1]. В организме позвоночных она выполняет также роль кофактора ферментативного гидроксилирования, при котором остатки пролина в коллагене соединительной ткани превращаются в остатки 4-гидроксипролина, и, таким образом, участвует в образовании основного компонента соединительной ткани высших животных. Также АК принимает участие в процессе метаболизма фенилаланина и тирозина и в некоторых других процессах [2].

Животные и растения способны синтезировать необходимые количества витамина С, исходя из D-глюкозы, но морские свинки, приматы и человек не обладают этой способностью из-за отсутствия у них фермента — гулонолактон-оксидазы, и должны получать аскорбиновую кислоту с пищей [2]. Отсутствие источников АК приводит к развитию у них тяжелой формы авитаминоза — цинги. Микроорганизмы не нуждаются в АК и не синтезируют ее [2]. Противоцинготное действие АК специфично, и даже ее стереоизомер по 5-С атому — **2** (схема 2) и стереоизомеры по 4-С атому — D- и L-изоаскорбиновые кислоты (**3** и **4**) (схема 2), либо вообще не обладают противоцинготной активностью, либо их активность весьма невелика [3].

1.2 Кислотные свойства аскорбиновой кислоты

Аскорбиновая кислота является слабой кислотой. Сначала происходит ионизация гидроксильной группы при 3-С атоме ($pK_a = 4,25$), и в слабощелочных условиях АК ведет себя как одноосновная кислота, образуя амбидентный аскорбат-анион **5**. В более основных условиях происходит ионизация гидроксильной группы при 2-С атоме ($pK_a = 11,79$) с образованием дианиона **6** [4]. В очень жестких основных условиях, например, при кипячении с КОН, АК образует три-анион **7** за счет отрыва протона в положении **4** (схема 1). Это подтверждается эпимеризацией АК и D-АК при высоких значениях pH (схема 2) [5] или образованием L-(4- 3H) АК за счет обмена водорода на тритий при высоких pH в тритиевой воде (T_2O) [4]. Гидрокси-

льные группы 5-С-ОН и 6-С-ОН проявляют свойства, обычные для вторичных и первичных гидроксильных групп. Если у 5-С-ОН группа замещена уходящей группой (например, тозилонной), то под действием оснований, например, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена или гидрида калия, легко происходит образование 4,5-ненасыщенной АК [6].

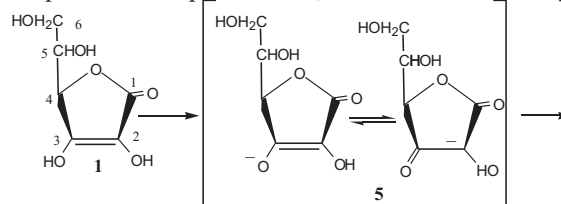


Схема 1

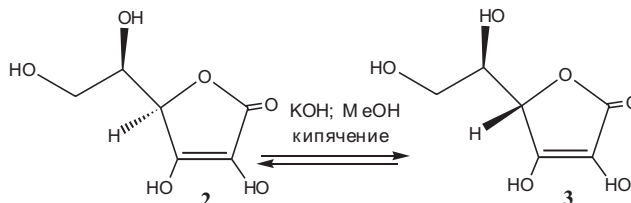
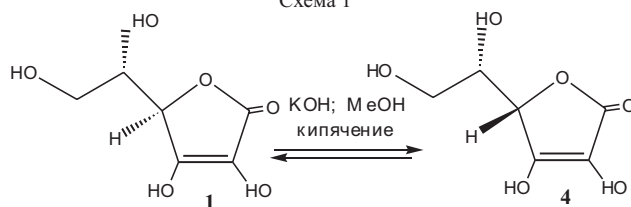


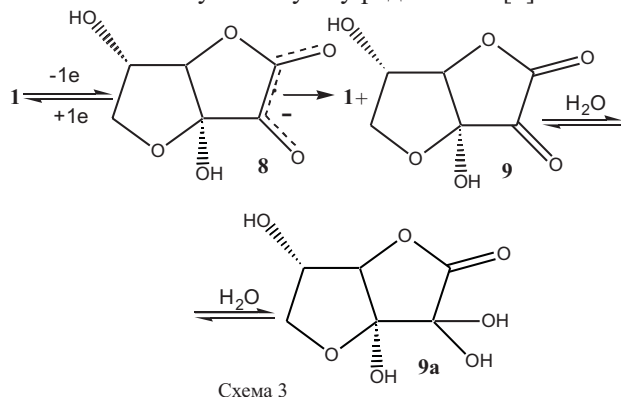
Схема 2

1.3 Окислительно-восстановительные реакции аскорбиновой кислоты

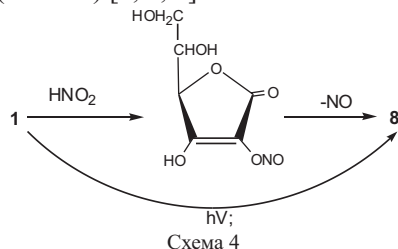
Наиболее важным свойством АК, обуславливающим ее биологическую роль, является способность к окислительно-восстановительным реакциям. АК является естественным восстановителем, и способна к окислению с передачей одного или двух электронов. Отдавая один электрон, АК превращается в радикал АК, который при физиологическом значении pH существует в виде анион-радикала АК, называемого также

семидегидроаскорбат-радикалом, и имеет, по данным электронного спинового резонанса, бициклическую структуру **8** (схема 3) [7].

Являясь как восстановителем, так и окислителем, **8** представляет собой довольно стабильный радикал и обычно реагирует с другой молекулой **8**, образуя смесь **1** и дегидроаскорбиновой кислоты **9** (1:1), то есть диспропорционирует [8], и поэтому концентрация его обычно очень мала [7]. Образование **8** и его диспропорционирование терминирует радикальные реакции, являющиеся инициаторами окисления липидов, а также других реакционноспособных биологически важных веществ, и, таким образом, представляет собой естественную “ловушку радикалов” [9].



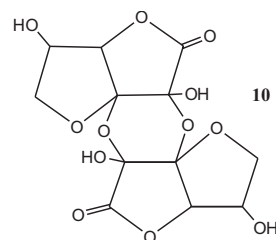
Обычными методами генерации радикала АК служит радиационное или фотооблучение растворов АК, а также некоторые реакции АК, например, с азотистой кислотой (схема 4) [1, 4, 9].



Отдавая два электрона, АК образует дегидроаскорбиновую кислоту (ДАК) (**9**), стабильную в водных растворах в диапазоне pH 2 – 4. Вне границы этих значений pH, ДАК легко открывает лактонный цикл (в отличие от АК, лактонный цикл которой стабилен в кислых и щелочных условиях) и превращается в 2,3-дигулоновую кислоту, которая может подвергаться дальнейшему распаду. По данным ЯМР-спектроскопии, основная форма существования ДАК — это ее бициклический гидрат (**9a**) [4].

ДАК можно получить из АК путем ее окисления разнообразными реагентами, такими как галогены (Cl₂, Br₂, I₂), хиноны, иодаты и др. [4]. Одним из наиболее удобных методов ее получения является окисление АК кислородом на активированном угле в этаноле, метаноле, воде или их смесях [10]. ДАК представляет собой сироп или аморфное вещество, устойчивое при хранении при –10 °С [11]. Она может образовывать димерную форму — бисдегидроаскорбиновую кислоту **10**, например, при кипячении в нитрометане, ее можно получить в виде кристаллов, устойчивых при

хранении при комнатной температуре в сухом виде. При растворении в воде **10** диссоциирует до мономера — ДАК [4].



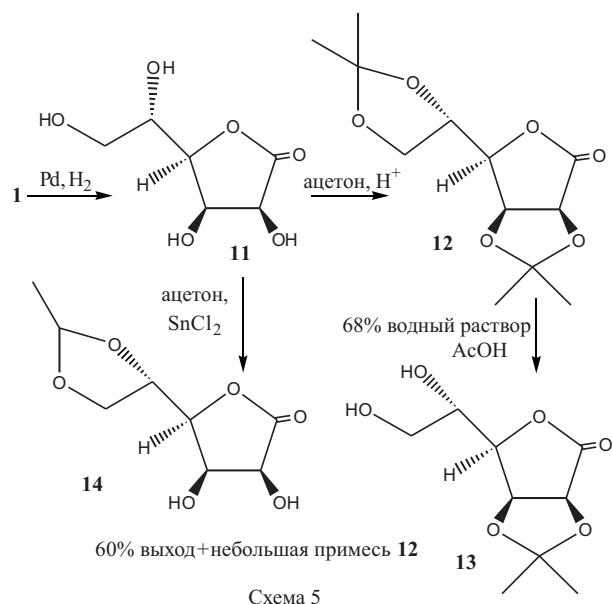
Как ДАК, так и **10**, обладают С-витаминной активностью для животных благодаря существованию ферментной системы (глутатион-дегидроаскорбат-редуктазы), осуществляющей восстановление ДАК до АК [4]. В лабораторных условиях ДАК может быть легко восстановлена до АК при помощи разнообразных реагентов, например H₂S и тиолов, в том числе цистеина, а также дитионата натрия. При восстановлении ДАК при помощи NaBH₄ и LiAlH₄ образуются сложные смеси веществ [4].

1.3.1 Каталитическое гидрирование аскорбиновой кислоты

При каталитическом гидрировании АК в присутствии 10 % Pd/C, при 5 атм. и 50 °С, в водной среде, происходит ее стереоселективное восстановление, с образованием L-гулоно-1,4-лактона (**11**) [12]. Взаимодействие **11** с ацетоном в кислой среде приводит к 2,3:5,6-ди-О-изопропилиденному производному **12** (схема 5). Частичный гидролиз **12** уксусной кислотой приводит к 2,3-ацетониду **13**, который является исходным веществом для синтеза некоторых труднодоступных углеводных производных [13]. Описано также практически селективное получение 5,6-ацетонида **14** при действии ацетона на **11** в присутствии SnCl₂ [13] (соотношение **14**:**12** ~ 12:1) (схема 5).

1.4 Основные пути химической модификации АК

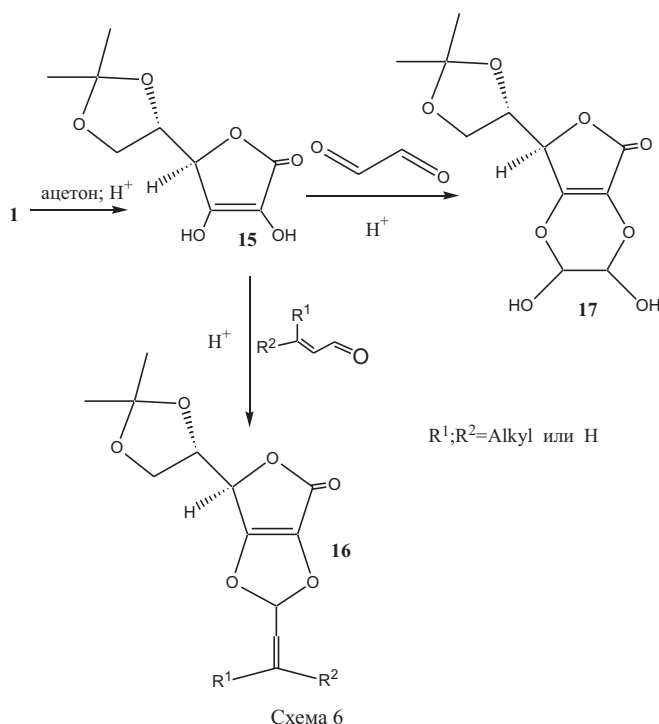
Несмотря на относительную простоту молекулы АК, изучение региоселективных методов получения ее производных привлекает постоянный интерес химиков-синтетиков. Основные проблемы связаны с ее необычной электронной структурой и наличием большого количества реакционноспособных центров, что делает направления реакций крайне чувствительными к условиям.



1.4.1 5- и 6-О-производные аскорбиновой кислоты

1.4.1.1. 5,6-О-Алкилиденовые производные аскорбиновой кислоты

5,6-О-Алкилиденовые производные являются одним из наиболее изученных классов производных АК. Они находят применение как в синтезах, в качестве защитной функции для 5,6-гидроксильных групп, так и в качестве липофильной модификации АК. Методом их получения служит реакция АК с альдегидами и кетонами в условиях кислого катализа [4]. Реакция идет селективно по 5- и 6-О положениям, например, при реакции с ацетоном образуется 5,6-О-изопропилиден-АК (**15**). При взаимодействии 5,6-О-алкилиденовых производных с высоко реакционноспособными альдегидами могут образовываться также 2,3:5,6-ди-О-алкилиденовые производные. Так, например, при взаимодействии **15** с акролеином и его гомологами образуются структуры **16**, а с глиоксалем — **17** (схема 6) [4].



1.4.1.2 5-,6-О-Ацильные и сульфонильные производные аскорбиновой кислоты

При катализируемом кислотами ацилировании АК практически селективно образуются 6-О-ацильные производные **19**, которые являются наиболее термодинамически устойчивыми продуктами [4]. Некоторые из них, содержащие остаток жирной кислоты, широко применяются в промышленности в качестве жирорастворимых антиоксидантов (например, 6-О-пальмитат). В промышленности их получают при взаимодействии АК и соответствующей карбоновой кислоты в 99 % H_2SO_4 [14]. Возможно, в этих условиях реакция протекает через быстро образующийся при

растворении АК в конц. H_2SO_4 промежуточный продукт — 6-О-сульфат АК (**18**), а затем 6-О-сульфогруппа замещается остатком карбоновой кислоты (схема 7) [14]. Предполагается, что **18** может быть использован в качестве антихолестеринемического средства [4, 14]. При обработке АК растворами галогеноводородов в уксусной или муравьиной кислотах происходит образование 5-О-ацил-6-гало-6-дезоксипроизводных **20**, которые легко гидролизуются до 6-гало-6-дезокси-АК производных **21** (схема 7). Некоторые из них, например, 6-дезокси-6-хлор-АК (**21**, Hal = Cl), обладают противогинготной активностью [4, 15, 16].

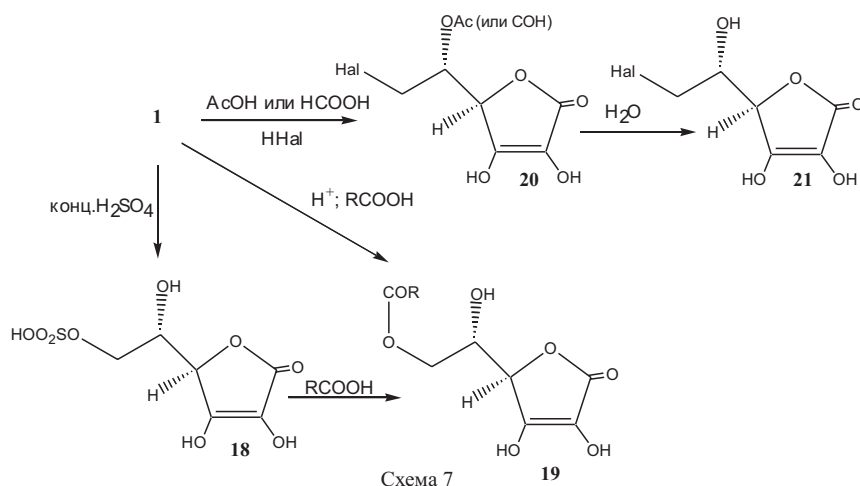
Ацилирование АК по 6-О-положению при основном катализе происходит лишь в том случае, если 2- и 3-О-положения уже заняты. 5-О-Ацилирование возможно лишь только после того, как все остальные гидроксильные группы уже замещены [4].

1.4.2 1-,2- и 3-О-Производные аскорбиновой кислоты

Моноанион АК (**5**) может проявлять нуклеофильность как по 3-О, так и по 2-С центрам, направление реакции сильно зависит от типа электрофильного реагента и условий реакции. Продукты 3-О-замещения образуются при кинетическом контроле, 2-С присоединения — при термодинамическом [4]. Дианион АК (**6**), который образуется под действием более сильных оснований, может проявлять нуклеофильность как по 3-О, так и по 2-О-положению, но, как правило, замещение в этом случае происходит у менее стабильного 2-О-положения, и описано селективное введение электрофильных частиц по 2-О-положению даже без защиты 3,5,6-гидроксильных групп [17]. Таким образом, при подборе условий для селективного получения 2- или 3-О-производных необходимо решить следующие основные проблемы: 1) предотвратить возможное образование 2-С производных (при реакциях с участием моноаниона); 2) предотвратить возможное образование 2,3-О-производных (при реакциях с участием дианиона).

1.4.2.1. 1-, 2- и 3-О-Алкильные производные аскорбиновой кислоты

Метилирование АК диазометаном в метаноле неселективно, и приводит к смеси нескольких продуктов: **22a**, **23a**, **24a** (схема 8), среди которых основным является



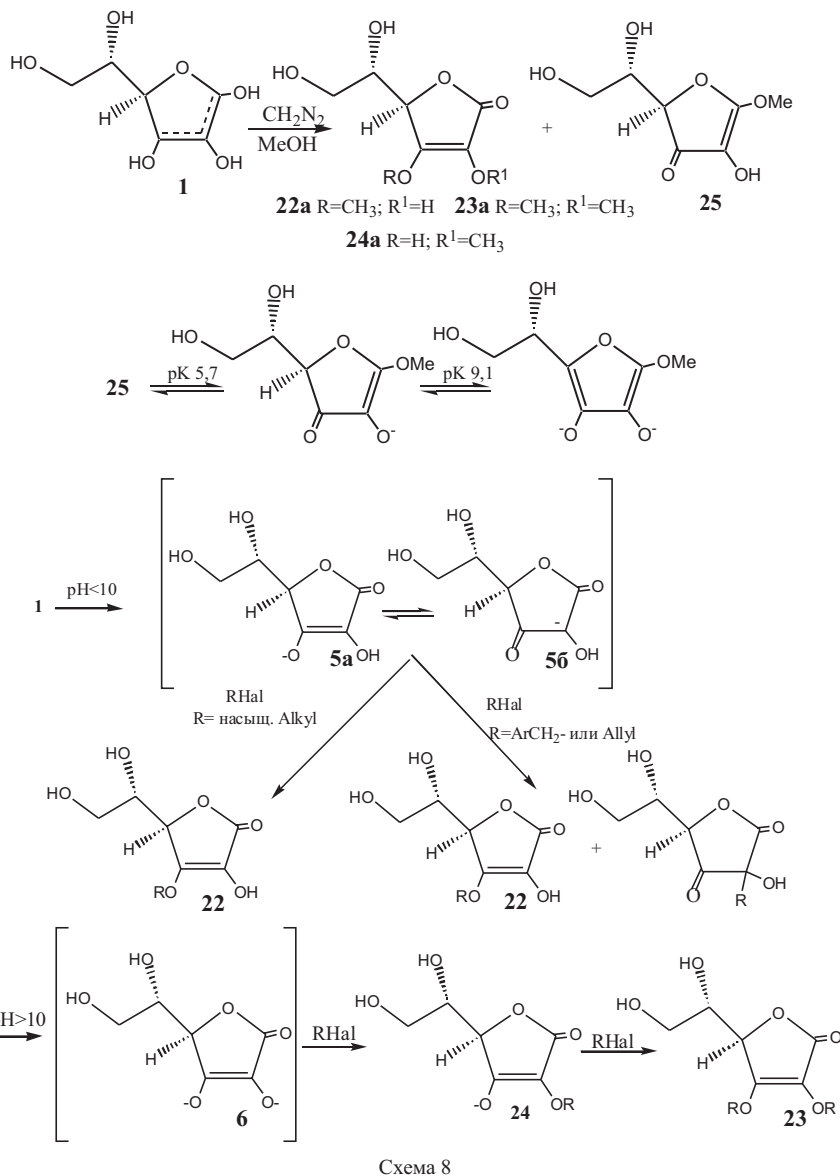
ся 3-О-метилпроизводное **22a** (выход 50 %), из реакционной смеси был также выделен **25** (8 % выход), который не был получен какими-либо другими способами [18]. Он обладает двумя константами ионизации ($pK_1 = 5,7$; $pK_2 = 9,1$) (схема 8). Спектральными методами показано, что водный раствор **25** автогидролизует до АК и метанола. По-видимому, легкостью гидролиза можно объяснить его С-витаминную активность.

3-О-Алкильные производные АК **22** были получены селективно, но с небольшими выходами (не более 50 %) при взаимодействии **5a** и избытка алкилгалогенидов с насыщенной алкильной группой в ДМСО, в присутствии NaHCO_3 [19]. При использовании K_2CO_3 и эквивалентного количества алкилгалогенида в ДМСО была получена смесь продуктов 3-О-алкилирования **22** и 2,3-ди-О-алкилирования **23** [20], а в сухом ацетоне продукты 3-О-алкилирования **22** были единственными продуктами реакции (схема 8) [21].

При алкилировании в подобных условиях аллил- и пропаргилгалогенидами, а также бензилгалогенидами, наряду с продуктами О-алкилирования образуются также и продукты 2-С алкилирования (схема 8) [22 – 24], их выход зависит от условий реакции. Так, в средах, где возможно сольватирование 3-О-кислородного центра за счет образования водородных связей, соотношение продуктов 3-О- и 2-С-алкилирования сдвигается в сторону увеличения выхода 2-С-продуктов, а в полярных апротонных растворителях увеличивается процент продуктов 3-О-алкилирования.

Длительность инкубации и нагревание также приводят к увеличению выхода продуктов 2-С алкилирования (см. также разделы 1.4.4.1. и 1.4.4.6.).

АК была региоселективно алкилирована по 3-О-положению при действии алкилметсилатов в ДМСО в присутствии NaHCO_3 . Этот метод дает высокий выход 3-О-алкильных эфиров **22**, а также избавляет от необходимости использовать защиту 5- и 6-гидроксильных групп [25]. Хорошим методом региоселективного 3-О-алкилирования АК является использование условий реакции Митсунобу и первичных спиртов в качестве алкилирующих средств [26] (схема 9). По этой методике на АК при -78°C действуют 1 эквивалентом “бетаина Митсунобу” — аддукта Rh_3P и диэтилазодикарбоксилата (ДЭАД), при этом образуется фосфониевый интермедиат **26**, который затем реагирует со спиртом, приводя к продукту 3-О-алкилирования **22** (схема 9). Интересно отметить, что в этих условиях не происходит внутримолекулярного алкилирования 3-О-положения свободной 6-ОН группой АК, что избавляет от необходимости использования за-



щиты 5- и 6-гидроксильных групп. В случае, когда 5- и 6-ОН группы были защищены изопропилиденовым производным, промежуточно образующийся фосфониевый интермедиат **26a** оказался настолько устойчивым, что его удалось выделить в индивидуальном виде и получить его ЯМР спектры [26]. Этот метод также позволяет получать и 2,3-О-диалкильные продукты **23**, причем с различными алкильными группами, при последовательном добавлении к продукту 3-О-алкилирования еще одного эквивалента “бетаина Митсунобу” и затем соответствующего спирта (схема 9).

Высокие выходы (60 – 80 %), высокая региоселективность, а также возможность получать дизамещенные продукты с различными заместителями делают этот метод особенно удобным.

На примере 3-О-метил-АК **22a** показано, что 3-алкильные эфиры **22** — достаточно устойчивые соединения, медленно гидролизующиеся в кислых условиях. При pH 1,6 и 25°C **22a** устойчив в течение нескольких часов, его $pK_a \sim 7,9$, он не обладает С-витаминной активностью [18].

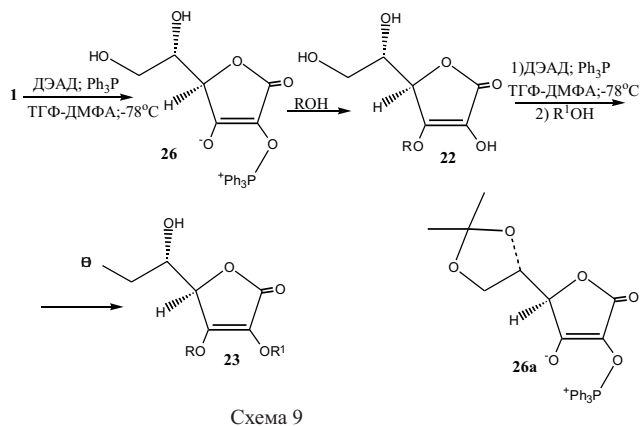


Схема 9

При обработке раствора 5,6-О-изопропилиден-АК **15** диметилсульфатом в воде при pH 10,5 – 11 удалось региоселективно получить 5,6-О-изопропилиден-2-О-метил-АК, с выходом около 75 %. Его последующий кислотный гидролиз привел к 2-О-метил-АК **24а**. При метилировании в этих же условиях незащищенной АК также удалось получить **24а**, однако выход был гораздо ниже, и образовывались побочные продукты [18]. 2-О-Метил-АК **24а** обладает рK_a 3,2, то есть он является более сильной кислотой, чем 3-О-метил-АК **22а**, и более устойчив к действию кислот. Это свойство является общим для 2-О-алкильных эфиров **24**, и было использовано для их селективного получения из продуктов 2,3-ди-О-алкилирования **23** путем избирательного кислотного гидролиза [18]. 2-О-Метил-АК **24а** не обладает С-витаминной активностью, но является продуктом ферментативного метилирования АК в организме, он был обнаружен в моче животных и человека [18, 29].

2-Алкильные эфиры **24** получали также путем алкилирования 5,6-О-изопропилиден-3-О-метоксиметил- или бензил-АК, с последующим удалением 3-О-защитных групп различными методами, в зависимости от их типа. Так, удаление метоксиметильной группы происходило при кислотном гидролизе, как и удаление изопропилиденовой защиты. При удалении бензильной и изопропилиденовой защитных групп использовали комбинацию кислотного гидролиза и каталитического гидрирования (5 % Pd/C, 1 атм, 20 °C, 18 ч) [30].

1.4.2.2. 2- и 3-О-Ацильные производные аскорбиновой кислоты

При ацилировании 5,6-О-изопропилиден-АК **15** в сухом ацетоне ацилгалогенидами в присутствии третичных аминов направление ацилирования сильно зависело от конкретных условий реакции. Так например, при прочих равных условиях, использование пиридина или 2,6-лутидина приводит только к 2-О-ацильным продуктам **27**, в то время как использование триэтиламина — только к 3-О-ацильным **28**. Присутствие в ацетоне небольших количеств воды или метанола приводило к селективному образованию **27** [33]. Интересно отметить, что при растворении в конц. H₂SO₄ 2-О-ацильные производные АК **29** перегруппировываются в термодинамически более устойчивые 6-О-ацильные производные **19** (схема 10) [14].

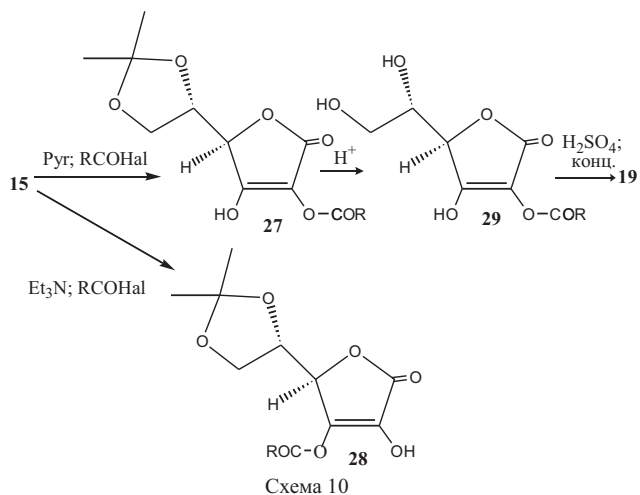


Схема 10

1.4.2.3. 3-О- и 2-О-Гликозидные производные аскорбиновой кислоты

При действии ацетобромглюкозы на аскорбат-анион в формамиде происходит селективное 3-О-гликозилирование АК [27]. Полученная с выходом ~ 20 % 3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-L-АК (**30**) (схема 11), оказалась малоустойчивым соединением и подвергалась гидролизу под действием кислого протона 2-ОН группы.

Продукт 2-О-метилирования **31**, полученный при действии на **30** диазметана, гораздо более устойчив [27].

2-О-(α-D-Глюкопиранозил)-L-АК (**32**) была получена при ферментативном трансгликозилировании, катализируемом различными α-глюкозидами [31]. Это соединение отличается высокой устойчивостью в кислых и щелочных условиях и обладает С-витаминной активностью за счет освобождения АК под действием глюкозидаз при попадании в организм [32]. Нет данных о селективном 2-О-гликозилировании химическими методами в присутствии незамещенной 3-гидроксильной группы.

При гликозилировании аниона **22а** ацетобромглюкозой в диметилформамиде получали 3-О-метил-2-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-L-АК **33** с выходом около 20 % (схема 11) [27].

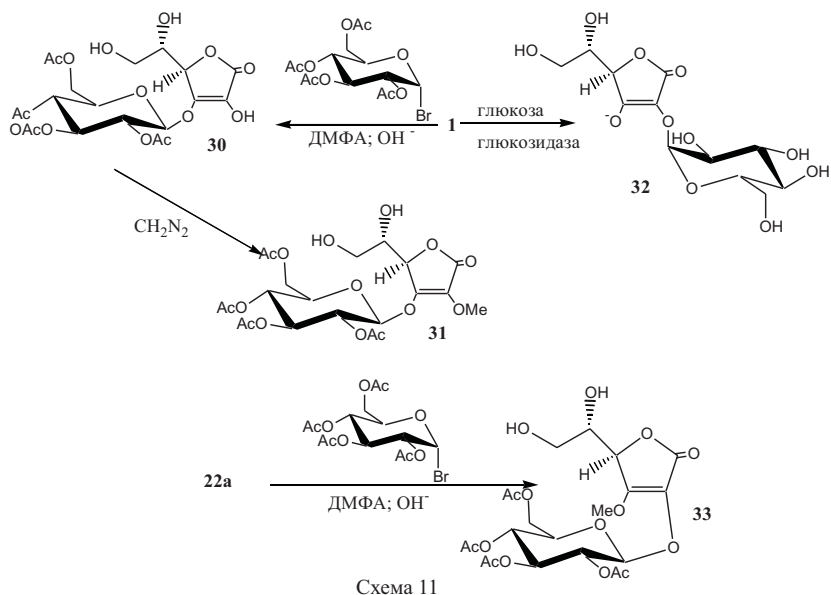
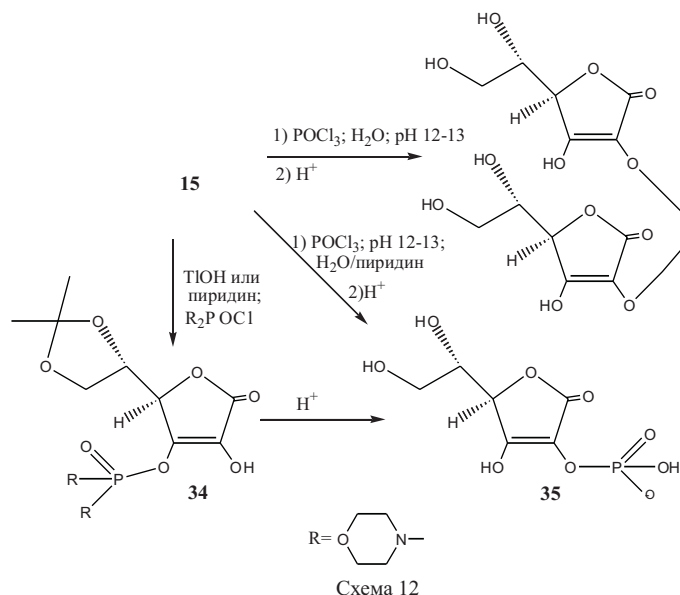


Схема 11



1.4.2.4. Продукты О-фосфорилирования аскорбиновой кислоты

При фосфорилировании 5,6-О-изопропилиден АК 15 бис-морфолинофосфинил хлоридом в присутствии ТЮН или пиридина образуется 3-О-[(бис-морфолино)-фосфинил]-5,6-О-изопропилиден-Л-аскорбат (34), который в результате гидролиза перегруппировывается в более стабильный 2-О-фосфат 35 (схема 12) [28].

При действии POCl₃ на 5,6-О-изопропилиден-АК 15 в смеси концентрированных растворов щелочей (pH 12 – 13) (CsOH, KOH, RbOH) и пиридина с последующим кислотным гидролизом, селективно образуется 2-О-фосфат АК (35) с количественным выходом. В отсутствие пиридина, при тех же условиях образуется бис-АК-2,2'-фосфат (36) (схема 12). Изменение условий приводит к сложной смеси различных фосфорных эфиров АК [34]. При действии триметафосфата натрия на АК в водном растворе NaOH (при pH 10,4 – 10,7) при 35 °С в течение 24 ч селективно образуется 2-О-трифосфат АК с высоким выходом [35]. С-витаминная активность всех полученных фосфатов примерно равна таковой у АК, то есть они являются биодоступной формой витамина [34, 35].

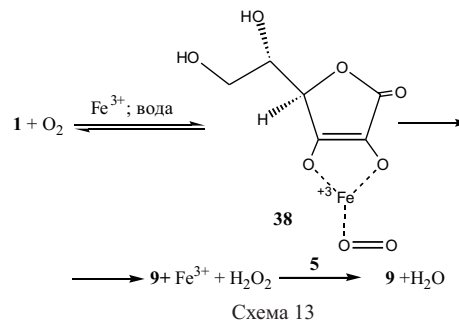
1.4.2.5. 2-О-Сульфопроизводные аскорбиновой кислоты

Было осуществлено селективное сульфатирование АК по 2-О-положению при обработке ее смесью триэтиламин-SO₃ в водных растворах щелочей (pH 9,5 – 10,5) при 70 °С [36]. Полученный 2-О-сульфат АК не обладает С-витаминной активностью у морских свинок, нет также данных, подтверждающих его противовоспалительное действие и у человека [36]. Однако 2-О-сульфат АК был найден в моче человека, морских свинок и некоторых других животных, что свидетельствует о том, что он является естественным метаболитом АК в организме.

1.4.3. Биологическое значение и практическое применение О-производных АК

Благодаря своим уникальным свойствам и доступности АК широко используется в различных сферах человеческой деятельности: в пищевой промышленности в качестве антиоксиданта, в косметической и медицинской. Однако АК обладает и свойствами, которые ограни-

чивают ее применение. Одним из таких свойств, обуславливающим ее потери, является легкая окисляемость кислородом воздуха (одна молекула O₂ способна окислить 2 молекулы АК). Этот процесс катализируется ионами Fe³⁺ и Cu²⁺ (схема 13) [37], образующаяся при этом процессе ДАК легко превращается в другие соединения с потерей активности.



Другим свойством, ограничивающим применение АК, например, для защиты липидов от окисления, является ее плохая растворимость в липофильных средах. Основной задачей модификации АК по гидроксильным группам является создание форм АК, обладающих набором свойств, необходимых для конкретных практических целей, а также расширение применения таких форм в новых областях, за счет появления у них других видов активности.

Наиболее простым способом повышения липофильности АК является получение 5,6-О-алкилиденных и 6-О-ацильных производных. Так, 6-О-пальмитат АК активно применяется в качестве недорогого антиоксиданта, являющегося одновременно и витаминной добавкой к пище [38]. Такой способ повышения липофильности не защищает структуру АК-редуктона от окисления кислородом, и в связи с этим активно изучаются другие пути модификации АК. Так например, 2- или 3-О-моноалкильные и моноацильные эфиры АК более устойчивы к окислению вообще, и на порядок более устойчивы к кислородному окислению в частности [19, 37, 39], (скорее всего за счет того, что они не образуют комплексов с металлами типа 38, которые способствуют такому типу окисления). Они обладают многими свойствами АК, обуславливающими ее практическое применение, за исключением С-витаминной активности. Эти производные приобретают также новые ценные фармакологические свойства, основанные на эффекте улавливания активного кислорода в организме, ответственного за окислительное разрушение ферментов, липидных мембран и ДНК и, тем самым, потенциально могут снижать его роль в развитии сердечных заболеваний, эмфиземы, ревматизма, воспалений и рака [40].

Сообщалось о том, что нарушение клеточных мембран, приводящее к разрушению клетки, является результатом перекисного окисления активным кислородом липидов клеточной мембраны [41]. Средний уровень продуктов перекисидирования этих липидов при некоторых заболеваниях повышен по сравнению с нормальным состоянием. На основании этого высказано предположение, что ингибирование этого процесса может помочь предотвратить эти заболевания [42]. Наибольшую активность в ингибировании перекисидирования липидов *in vitro* и *in*

in vivo показали 2- и 3-О-моноалкильные производные АК с длинной и прямой алкильной цепью (максимум активности наблюдался при длине алкильного заместителя в 11 – 20 метиленовых групп) [19, 39]. При сравнении 2-О- и 3-О-алкильных производных с одинаковыми заместителями, 2-О-алкильные производные были гораздо более активны в ингибировании перекисидирования липидов. 3-О-Производные оказались более устойчивыми в щелочной, а 2-О-производные — в кислой среде. Все 2- и 3-О-алкильные производные не обладали С-витаминной активностью [19, 39]. Окислительно-восстановительные потенциалы полученных соединений были выше, чем у АК (на 90 – 190 мВ), то есть они более устойчивы к окислению по сравнению с АК, причем 3-О-алкильные производные обладали большими по сравнению с 2-О-алкильными производными потенциалами [19, 39]. В то же время способность к улавливанию свободных радикалов у АК больше, чем у 2-О-алкильных производных, которые, в свою очередь, превосходили по этому параметру 3-О-алкильные производные. Можно сделать вывод, что для эффективного ингибирования перекисидирования липидных мембран важна гидрофобность для связывания с липидным бислоем, а также оптимальная совокупность устойчивости к окислению со способностью к улавливанию свободных радикалов.

2-О-Октаноил-АК и 2,6-ди-О-бензоил-АК обладали фаг-инактивирующей активностью (на фаги MS2 и T5, соответственно), которая была в несколько раз выше, чем у АК. Продукты модификации по другим гидроксильным группам, такие как 5- и 6-О-алкильные производные, имели активность такую же, как у АК, а 3-О-моно и 2,3-ди-О-алкильные производные полностью теряли фаг-инактивирующую активность [43].

Примером целевой модификации 2- и 3-ОН групп, для получения гидрофильных и устойчивых к окислению производных АК, являются фосфорные эфиры АК и продукты О-гликозилирования. Обладая хорошей растворимостью в воде, они могут служить источником АК в организме, освобождая ее под действием ферментов фосфорилаз или гликозидаз, соответственно [32, 34, 35], и являются хорошей депо-формой витамина С. Так например, АК-2-монофосфат в 10 – 20 раз более устойчив к окислению O₂, чем АК [34], и применяется в косметических составах, а также для увеличения срока хранения донорской крови [34].

1.4.4. 2- и 3-С Производные аскорбиновой кислоты

С-Производные аскорбиновой кислоты представляют большой интерес, так как многие из них являются биологически активными веществами, к ним относится также ряд веществ природного происхождения. Наиболее изучены реакции по созданию С-С связи при 2-С атоме АК. Ранее этот вопрос был подробно рассмотрен в обзоре по химии С-производных АК [44]. В этом обзоре будут лишь кратко рассмотрены основные типы таких реакций, а также новые реакции АК, в которых возникает С-С связь.

Способность АК, а точнее аскорбат-аниона, к созданию новой С-С связи по 2-С углеродному атому объясняется тем, что аскорбат-ион существует в виде двух мезомерных форм, одна из которых несет отрицательный заряд на 2-С атоме, а другая на 3-О атоме (схема 1), обе эти формы являются нуклеофилами и способны к реакциям с

электрофилами, причем 2-С положение является более нуклеофильным, и как уже говорилось выше, 2-С производные термодинамически более устойчивы. Реакции АК с электрофилами, ведущие к образованию 2-С-С связи, классифицируют по типу электрофильного реагента.

1.4.4.1. Реакции 2-С алкилирования АК при действии алкилгалогенидов

Реакции аскорбат-иона с аллил- или бензилгалогенидами обычно приводят к смеси продуктов 2-С и 3-О алкилирования [22 – 24], соотношение продуктов зависит от условий реакции, как уже обсуждалось выше в главе 1.4.2., а также см. главу 1.4.4.6.

1.4.4.2. Реакции типа Михаэля

При взаимодействии АК-аниона с электрофилами, в которых электроноакцепторные группы находятся в сопряжении с двойной С=С связью (α,β -непредельные альдегиды, кетоны, сложные эфиры, нитрилы, сульфоны и нитросоединения) и в которых существует единая электронная система, в пределах которой легко передаются эффекты поляризации связей, и где за счет этого электрофильный центр локализован на β -углеродном атоме, происходит 1,4-присоединение нуклеофила (в данном случае АК-аниона) по схеме реакции Михаэля (схема 14).

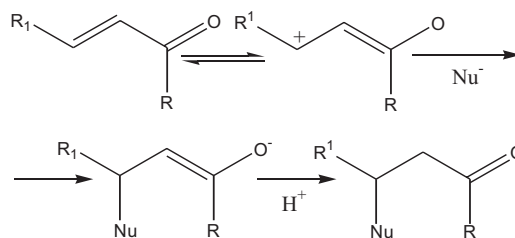


Схема 14

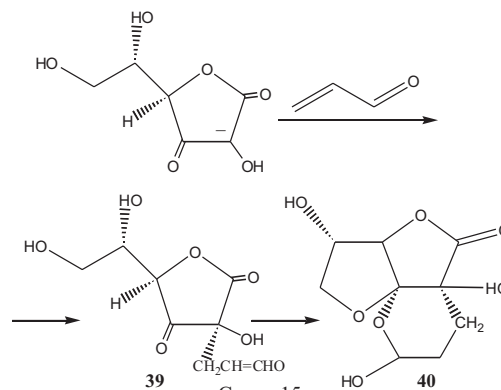


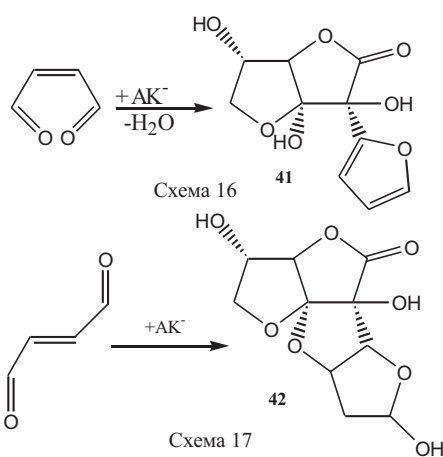
Схема 15

Так например, при реакции аниона АК с акролеином сначала происходит присоединение по Михаэлю, с образованием продукта **39**, который затем претерпевает две последовательные внутримолекулярные циклизации, образуя трициклический продукт **40** (схема 15) [45]. Эти реакции протекают, как правило, в водных средах при кислотном катализе, который обеспечивает диссоциацию АК (рН < 4), но в некоторых случаях, как, например, при реакциях с низко реакционноспособными циклическими α,β -енонами, требуется дополнительный катализ сильными кислотами. Тот факт, что с акролеином эта реакция протекает почти в физиологических условиях, позволил высказать предположение о возможности применения АК в химиотерапии противоопухолевым препаратом циклофосфамидом, одним из основных метаболитов ко-

того является акролеин [46]. Подобного типа реакции происходят с многими акцепторами Михаэля, приводя к разнообразным 2-С-производным АК [47, 48].

1.4.4.3. Реакции альдольного типа

С 1,4-дикарбонильными *цис*-2,3-этенами, такими, как например, малеиновый диальдегид, АК анион реагирует по альдольному типу, приводя к продуктам присоединения к карбонильной группе альдегида, которые после отщепления воды и циклизации дают структуры 2-фурил-3-кетогулонолактонов **41** (схема 16) [49 – 51]. В то же время, при реакции АК-аниона с 1,4-дикарбонильными *транс*-2,3-этенами, такими как, например, фумаровый диальдегид (схема 17), протекающей по тому же самому альдольному механизму, отщепления воды не происходит, поскольку образующийся интермедиат стабилизируется внутримолекулярной циклизацией с образованием тетрациклической структуры **42** [50].



1.4.4.4. Реакции с участием хинонметидов и подобных структур

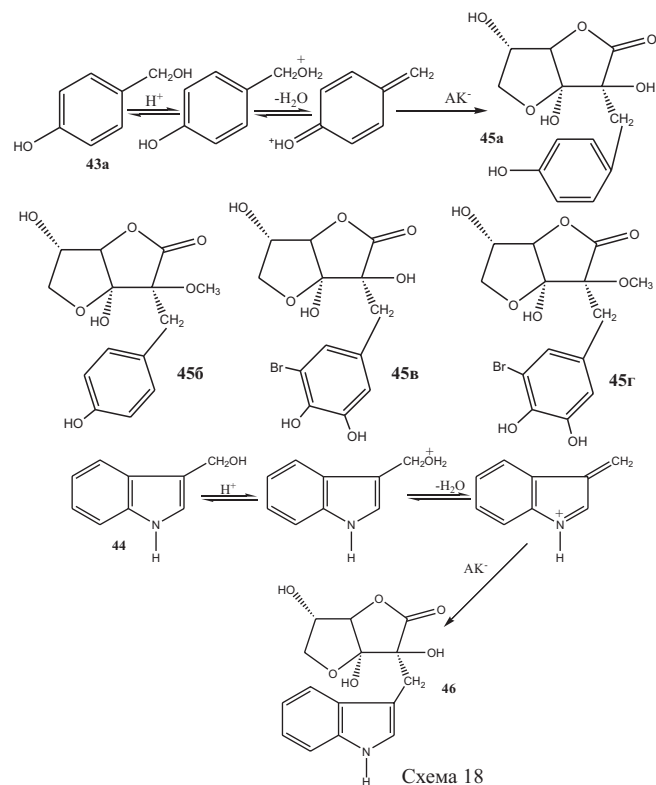
АК-анион может реагировать с хинонметидами, образовавшимися при отщеплении воды от некоторых 4-гидроксибензиловых спиртов **43** [52] или 3-гидроксиметиллиндролов **44** [53], при протонировании их в кислых условиях (схема 18). Продуктами такого типа реакций являются 2-С производные, например **45**, среди которых много природных алкалоидов, обладающих биологической активностью, например, делессерин **456**, родометол **45в** и метилродометол **45г**, которые были выделены из морских водорослей, обладающих антикоагулянтными свойствами [52], а также аскорбиген **46**, выделенный из растений семейства крестоцветных [53] и некоторые другие [52, 44].

1.4.4.4.1. Свойства аскорбигена

В начале 30-х годов в капусте была обнаружена некая “связанная форма” аскорбиновой кислоты, которая получила название аскорбигена.

Однако в индивидуальном виде аскорбиген был выделен лишь в конце 50-х годов [54]. В начале 60-х годов было показано, что взаимодействие продуктов распада алкалоида глюкобрассидина в растениях семейства крестоцветных с содержащейся в этих же растениях АК, приводит к аскорбигену [55, 56]. Тогда же было предложено несколько способов синтеза аскорбигена [53]. Структура аскорбигена была установлена в 1966 году, когда было показано, что он имеет струк-

туру γ -лактона 2-С-(индол-3-ил)метил- α -L-ксило-3-кетогексуло-фуранозоновой кислоты (**46**) [57].



Аскорбиген — лабильная молекула, и как в кислых, так и в щелочных условиях подвергается распаду с образованием различных веществ. При щелочном распаде **46** происходит раскрытие лактонного цикла, затем декарбоксилирование и изомеризация с последующим замыканием в пиранозный цикл, что приводит к образованию смеси эпимерных 1-дезоксид-1-(индол-3-ил)- α -L-сорбопиранозы (**47**) и 1-дезоксид-1-(индол-3-ил)- α -L-тагатопиранозы (**48**) [58, 59] (схема 19).

В кислых условиях процесс распада описывается еще сложнее, его можно разделить на два направления, первое из которых (схема 20) включает отщепление молекулы аскорбиновой кислоты от **46** с образованием скатильного катиона, который может либо олигомеризоваться, либо присоединиться к индольной части другой молекулы аскорбигена, с образованием так называемого “димера” аскорбигена **49**, который в свою очередь может присоединить еще один скатильный остаток, превращаясь в “тример” аскорбигена **50** [60]. Показано, что **49** может отщеплять молекулу аскорбиновой кислоты с образованием 5,11-Н-дигидро-[3,2-б]индолоккарбазола **51** [61].

Другое направление кислотного распада **46** (схема 21) происходит без отщепления аскорбиновой кислоты, оно преобладает в тех условиях, когда отщепление АК подавлено, например, при нагревании **46** в водном растворе АК. В этом случае происходит раскрытие лактонного и фуранозного циклов, с последующим декарбоксилированием, эти стадии процесса сходны с начальными стадиями щелочного расщепления, но вместо циклизации в пиранозные формы, происходит дегидратация продукта **52**, приводящая к енолам **53** и **54**. Подвергаясь циклизации, **54** образует циклопентенон **55**, перегруппировывающийся в более устойчивый циклопентенон **56**.

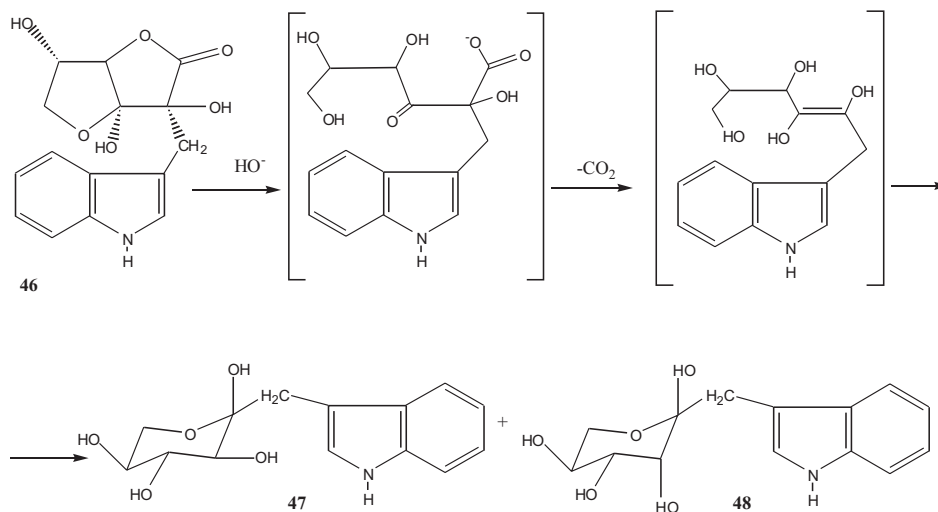


Схема 19

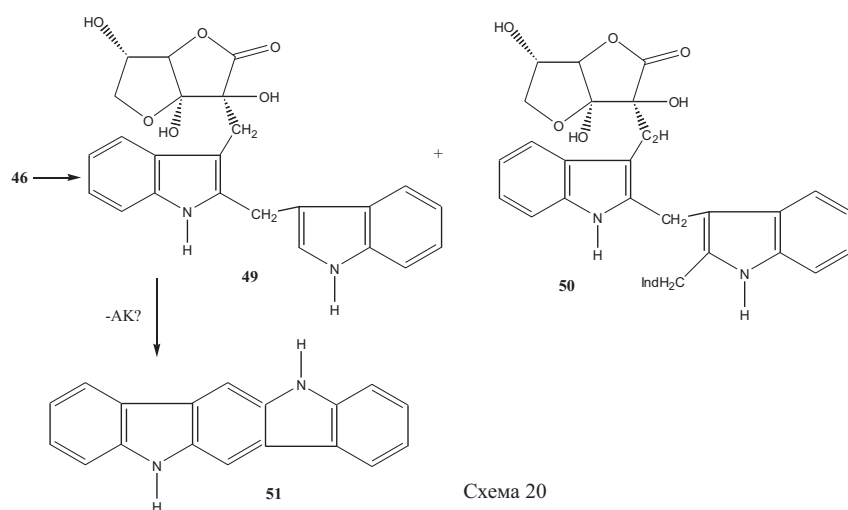


Схема 20

В то же время **53**, отщепляя молекулу воды, циклизуется в фуранон **57**, либо, отщепляя 2 молекулы воды в фурановое производное **58** [62, 63].

В отличие от 3-гидроксиметилиндола **44**, 2-гидроксиметилиндола **59a** менее реакционноспособен. Он не взаимодействует с аскорбиновой кислотой, и не образует аскорбиноподобных структур **60a**, даже в достаточно жестких условиях (при нагревании, в интервале pH 1 – 6). Но при длительной инкубации реакционной смеси, в ней накапливается дегидроаскорбиновая кислота **9**, образующаяся при окислении аскорбиновой кислоты кислородом воздуха, с которой **59a** взаимодействует с образованием тетрациклического продукта 3-(1,2-дигидроксиэтил)-3а,10с-дигидрокси-3а,5,6,10с-тетрагидро-3Н-2,4-диокса-6-аза-циклопента[с]флуорен-1-она **61a** (схема 22) [64]. Если аскорбиновую кислоту предварительно окислить в дегидроаскорбиновую, то реакция протекает значительно быстрее, и выходы увеличиваются до 50 – 60 %. При взаимодействии **61a** с ацетоном в присутствии *n*-толуолсульфо-

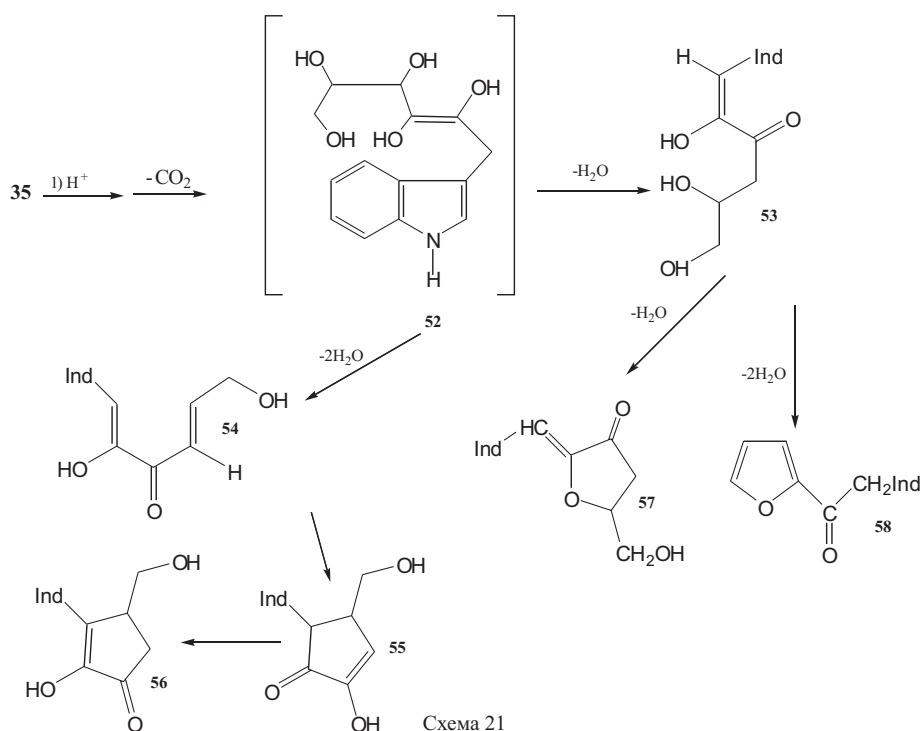


Схема 21

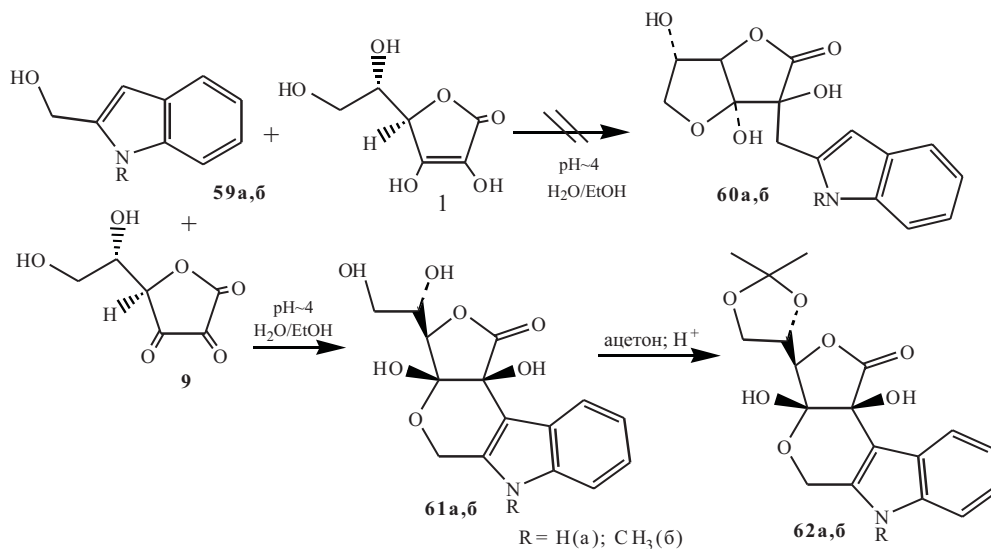


Схема 22

кислоты, были получены соответствующие кристаллические изопропилиденные производные **62a**. Аналогично протекает взаимодействие 1-метил-2-гидрокси-метил-индола **59b** и дегидроаскорбиновой кислоты.

1.4.4.5. С-Аллилирование аскорбиновой кислоты в условиях Pd(0) катализа

При аллилировании суспензии АК в ТГФ, в условиях Pd(0) катализа ацетатами или смешанными этилкарбонатами первичных и вторичных аллиловых спиртов, селективно образуются соответствующие 2-С производные **63** с выходами 20 – 70 % (схема 23) [65]. Механизм реакции заключается в нуклеофильной атаке аскорбат-аниона на катионный (π -аллильный) палладиевый комплекс, образующийся *in situ* из аллильного производного и 0-валентного палладия, стабилизированного лигандами, обычно фосфинами. В качестве уходящих групп в аллильном субстрате могут также использоваться другие заместители, но ацетаты и алкоксикарбонаты применяются наиболее широко [66].

1.4.4.6. Перегруппировки, приводящие к образованию новых С-С связей в АК

В процессе изучения алкилирования АК алкилгалогенидами появлялись достаточно противоречивые сообщения о соотношении 3-О- и 2-С продуктов алкилирования при использовании аллилгалогенидов. Общий вывод, который удалось сделать исследователям на основе изучения этих данных, заключается в том, что увеличению выхода продукта 2-С-алкилирования способствует длительная инкубация и высокая температура в процессе реакции. 5,6-О-Изопропилиден-3-О-аллил-L-аскорбиновая кислота (**64a**) при кипячении в толуоле в течение 6 ч претерпевает со 100 % выходом перегруппировку аллильной группы в 2-С-положение, с образованием смеси диастереомерных продуктов 2-С алкилирования **65a** и **66a** (схема 24) [20]. Таким образом, было показано, что кинетически предпочтительные продукты 3-О-алкилирования могут перегруппировываться в термодинамически более устойчивые 2-С-алкильные продукты.

3-О-Бензильные производные, как и 3-О-алкильные продукты с насыщенным алифатическим алкильным остатком, устойчивы к такой перегруппировке. Эти данные позволили заключить, что она протекает по механизму перегруппировки Кляйзена — введения аллильного фрагмента по α -атому карбонильного соединения через

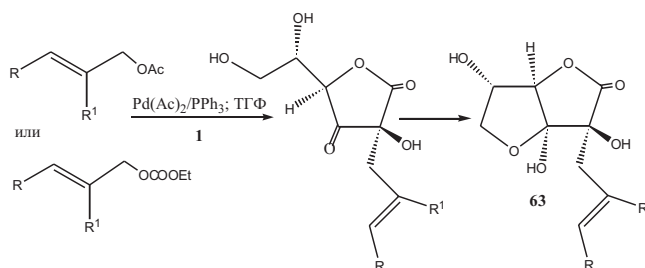


Схема 23

промежуточное образование аллильного эфира енола. Она относится к типу перциклических [3.3]-сигматропных перегруппировок, протекающих через образование квазициклического переходного состояния. Стерическая направленность такого рода реакций зависит от наличия и природы заместителей, определяющих предпочтительную конформацию переходного состояния.

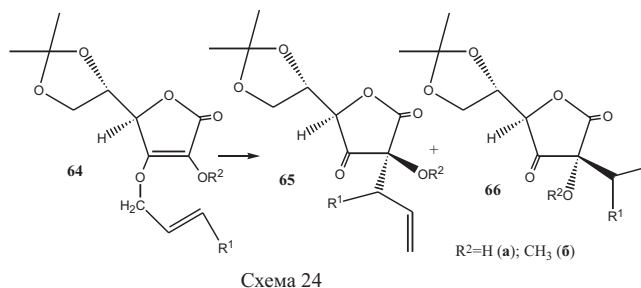
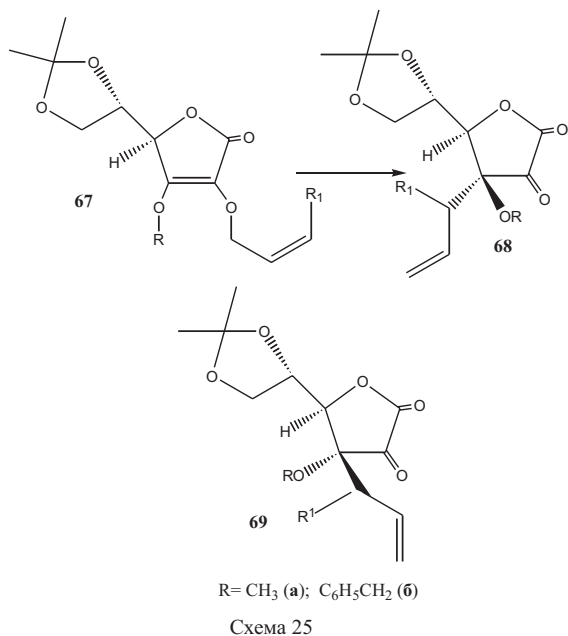


Схема 24

В связи с этим соотношение продуктов **65** и **66** зависит от заместителя у 2-О атома. Так, при нагревании **64a** соотношение продуктов реакции **65a:66a** было $\sim 9:1$, в случае же **64b**, соотношение менялось в сторону увеличения образования **66b** и соотношение **65b:66b** составило $\sim 6:1$ [20].

Была также показана возможность получения по этому методу ранее неизвестных 3-С-аллильных производных путем перегруппировки в 3-С положение 2-О-аллильных производных **67**, которая, в отличие от перегруппировки 3-О-аллильных производных в 2-С положение, протекает значительно медленнее и требует более длительного и сильного нагревания (схема 25). Таким образом были получены диастереомерные производные **68** и **69**, соотношение которых зависело соответственно от заместителя R, и составило **68a:69a** $\sim 4:1$; **68b:69b** $\sim 2,5:1$ [20].



1.4.5. Аскорбиновая и дегидроаскорбиновая кислоты — взаимодействие с аминами и гидразинами

1.4.5.1. Биологическое значение реакций аскорбиновой кислоты АК с аминами

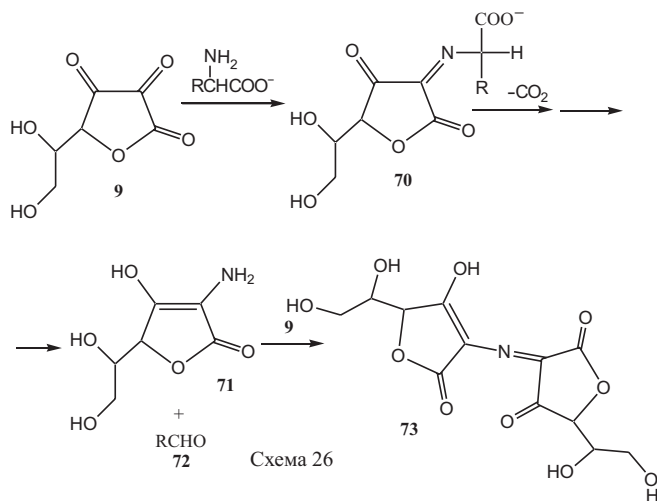
Многочисленные исследования посвящены взаимодействию АК с аминами и белками. Этот процесс представляет значительный интерес для пищевой химии: взаимодействием АК с аминокислотами объясняется изменение цвета и запаха соков, в частности цитрусовых, при хранении, а также других продуктов, содержащих АК и аминокислоты [67]. Вызывая сшиванием аминокислот белков, АК изменяет структуру (например, увеличивает эластичность) некоторых продуктов, например хлеба, в который ее добавляют [68]. Исследование взаимодействия АК с белками представляет также интерес для биохимии. Так предполагается, что у людей с нарушенным обменом веществ (например, больных сахарным диабетом) сшивание белков хрусталика глаза при участии АК, может являться причиной катаракты [69, 70]. Однако механизм взаимодействия АК с аминами, как в организме, так и в условиях, близких к физиологическим, остается малоизученным.

Известно, что ДАК — продукт окисления АК является реакционноспособным дикетоном и легко реагирует с первичными аминогруппами [68]. Поскольку ДАК является постоянным спутником АК в физиологических условиях, было высказано предположение [71], что с аминогруппами взаимодействует не сама АК, а ДАК. К тому же, в большинстве работ по изучению взаимодействия АК с аминокислотами и белками изучались только продукты реакции, при этом практически не обсуждались вопросы ее механизма, в том числе и возможность промежуточного образования ДАК, а в работах по изучению сшивания белков хрусталика глаза под действием АК было четко показано, что для этого процесса необходимо присутствие кислорода [69, 70]. Это является косвенным подтверждением того, что в этом процессе участвует ДАК. Таким образом, обсуждая реакции аминокислот, белков и аминов с АК, необходимо также рассматривать и их реакции с ДАК. Далее будут рассмотрены реакции ДАК с α -аминокислотами, аминами и гид-

разинами, а также результаты исследования взаимодействия АК с аминами.

1.4.5.2. Реакции дегидроаскорбиновой кислоты с аминокислотами

Дегидроаскорбиновая кислота **9**, представляющая собой лактон 2,3-дикетокислоты, реагирует с солями α -аминокислот по механизму, который может рассматриваться как деградация по Штрекеру [72]. Сначала образуются основания Шиффа по 2-кетогруппе **70**, которые, подвергаясь ряду последовательных превращений, включающих декарбоксилирование, превращаются в скорбиновую кислоту **71** и соответствующий альдегид **72**. При взаимодействии **71** с другой молекулой **9**, образуется красный пигмент **73** (схема 26) [73].



По всей видимости, образование пигментов подобного рода является основной причиной изменения цвета ДАК- (а также АК-) содержащих продуктов, а образование альдегидов типа **72** отвечает за изменение запахов [67].

1.4.5.3. Реакции дегидроаскорбиновой кислоты с аминами

С первичными алифатическими аминами, а также с аминокислотами, содержащими аминогруппы в боковых цепях, такими как лизин, ДАК реагирует гораздо сложнее. Возможно несколько путей протекания реакции, причем продукты одной могут являться восстановителями или окислителями в конкурирующей реакции. Как правило, образуется смесь продуктов, выходы которых сильно зависят от конкретных условий реакции. При изучении реакции между различными первичными алкиламинами и ДАК в фосфатном буфере при pH ~ 7 и кипячении преобладающими продуктами являлись моно- и диамины щавелевой кислоты **74** и **75** (схема 29), 3-дезоксидеокси-3-алкиламиноАК **76**, и в качестве минорного продукта была выделена 2-дезоксидеокси-2-алкиламиноАК **77**. При проведении этой же реакции в ТГФ при 40 °С, были получены те же продукты. Подобные реакции могут происходить и в мягких, близких к физиологическим, условиях [71]. Общую схему процесса можно представить в виде нескольких направлений [71]. Первая стадия этих процессов — образование оснований Шиффа **78** или **79** с первичным амином по 2- или 3-карбонильной группе ДАК (схема 27).

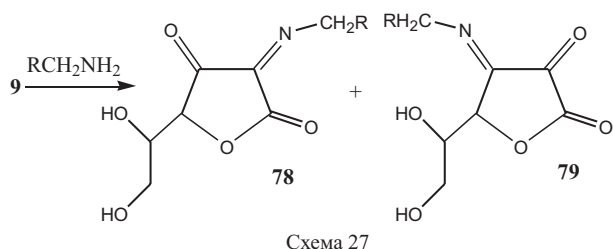


Схема 27

Возможно последующее восстановление **78** или **79**. Предполагаемыми восстановителями могут являться продукты распада ДАК пентозы-редуктоны [74]. Продуктами такого восстановления являются **76** или **77** (схема 28).

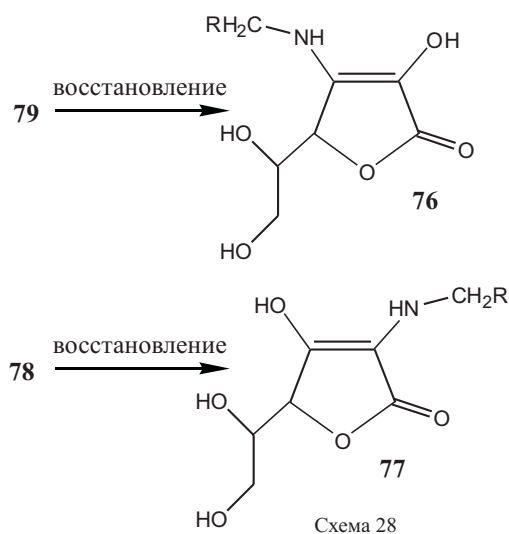


Схема 28

Основными продуктами, выделенными в реакции ДАК с аминами, явились моно- и диамиды щавелевой кислоты **74** и **75** (схема 29). Их образование можно объяснить окислительным распадом образующихся продуктов аминирования. Предполагается, что именно за счет образования диамидов щавелевой кислоты **75** при реакции ДАК с боковыми аминогруппами аминокислот, по всей видимости, и происходит сшивка белков [71].

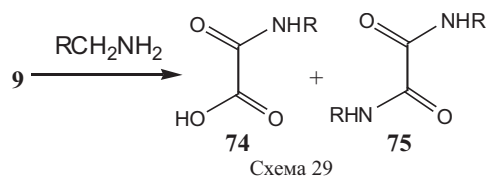


Схема 29

1.4.5.4. Изучение реакций аскорбиновой кислоты с аминами

На примере модельного α -N-ацетиллизина показано, что при инкубации АК в кислых, щелочных или нейтральных водных растворах при 40 °С в течение длительного времени с первичными алифатическими аминами, а также с аминокислотами, или белками, в которых имеется свободная аминогруппа в боковой цепи, образуются соединения общей структуры **76** [75].

При нагревании 5,6-О-изопропилиден АК **15** с аминами в метаноле или ТГФ с последующим кислотным гидролизом изопропилиденной защиты, соединения **76** образовывались в качестве основного продукта с хорошими выходами.

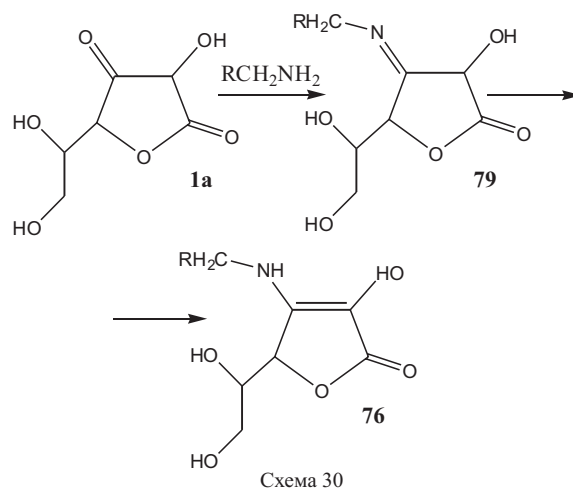


Схема 30

Механизм этой реакции не изучен, одним из его вариантов может быть промежуточное образование ДАК, или таутомерной формы АК (**1a**), которая и реагирует с амином, через промежуточное основание Шиффа **79**, образуя продукты типа **76** (схема 30). Образование ДАК более вероятно для реакций, которые проводятся в водных средах, в которых обычно присутствует растворенный кислород, в таких же растворителях как метанол или ТГФ,

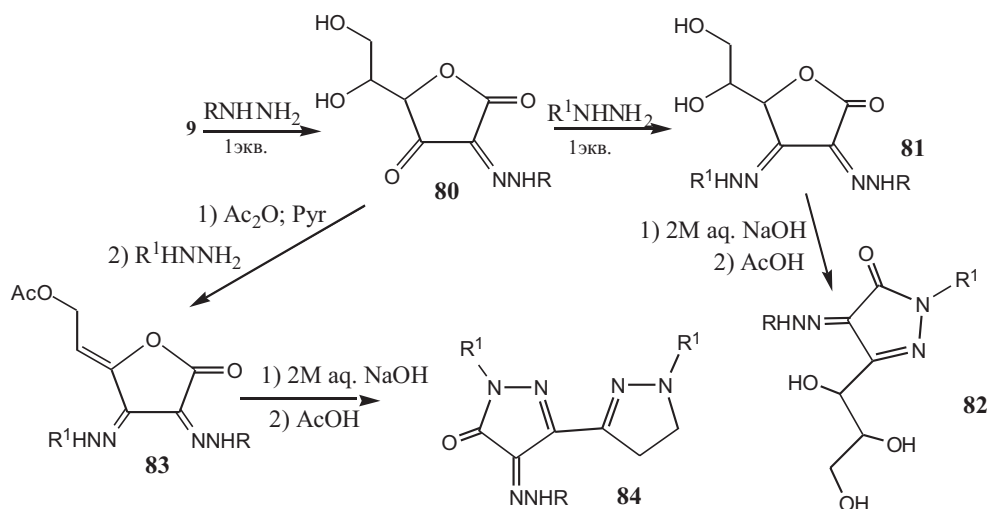


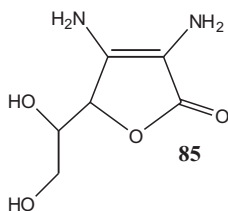
Схема 31

где растворенного кислорода значительно меньше, может преобладать механизм с участием **1a**.

1.4.5.5. Реакции дегидроаскорбиновой кислоты с гидразинами

При конденсации ДАК с эквимолярными количествами гидразинов происходит образование 2-гидразонов **80**. При добавлении еще одного эквивалента гидразина образуются 2,3-бисгидразоны **81**, которые в щелочных условиях открывают лактонный цикл с одновременной циклизацией, и, после подкисления, дают 4-гидразоны-4,5-пиразолдиона **82** [76]. Интересно отметить, что при ацетилировании **80** уксусным ангидридом в пиридине, происходит 5,6-ди-О-ацетилирование, а затем отщепление уксусной кислоты от 5,6-ди-О-ацетильного производного АК, с образованием **83**, который при действии избытка гидразинов, претерпевает ряд трансформаций с образованием 4-гидразонов пиразолин-3-ил-4,5-пиразолдионов **84** (схема 31) [76].

Каталитическое гидрирование гидразонов **80** приводит к скорбаминовой кислоте **71**, а бисгидразонов **81** — к 2,3-диамино-2,3-дидезоксиаскорбиновой кислоте (**85**) [77].



Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 03-03-32090-а.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. L. Liao and P. A. Seib, *Food Technology*, **41**(11), 104 – 107 (1987).
2. А. Ленинджер, *Основы биохимии*, Москва (1985).
3. Г. А. Мелентьева, Л. А. Антонова, *Фармацевтическая химия*, Москва (1993).
4. P. A. Seib and B. M. Tolbert, "Ascorbic acid: Chemistry, Metabolism and Uses", *Advanced in Chemistry Series*, American Chemical Society, Washington, DC (1982).
5. G. S. Brenner, D. F. Hinkley, L. M. Perkins, and S. Weber, *J. Org. Chem.*, **29**, 2389 – 2392 (1964).
6. S. J. Eitelman, R. H. Hall, and A. Jordaan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 923 – 924 (1976).
7. H. Sapper, A. Pleyer-Weber, and W. H. Lohmann, *Z. Naturforsch. C: Biosci.*, **37C**, 129 (1982).
8. B. H. J. Bielski, A. O. Allen, and H. A. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3516 (1981).
9. W. Bors and G. R. Buettner, *The vitamin C radical and its reactions.*, in L. Packer and J. Fuchs (Eds.), *Vitamin C in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York (1987), pp. 75 – 94.
10. M. Ohmori and M. Takagi, *Agric Biol. Chem.*, **42**, 170 – 174 (1978).
11. K. Pfeilsticker, F. Marx, and M. Bockisch, *Carbohydr. Res.*, **45**, 269 – 274 (1975).
12. G. C. Andrews, T. C. Crawford, and B. E. Bacon, *J. Org. Chem.*, **46**, 2976 (1981).
13. J. A. J. M. Vekemans, J. Boerekamp, and E. F. Godefroi, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **104**, 266 – 272 (1985).
14. R. C. Cousins and P. A. Seib, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **54**, 308 – 312 (1977).
15. K. M. Bock, I. Lundt, and C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, **68**, 313 – 319 (1979).
16. J. Kiss, K. P. Berg, A. Dirscherl, et al., *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1728 – 1739 (1980).
17. C. H. Lee, P. Seib, Y. T. Liang, et al., *Carbohydr. Res.*, **67**, 127 – 138 (1978).
18. P.-W. Lu, D. W. Lillard, P. A. Seib, et al., *J. Agric. Food Chem.*, **32**, 21 – 28 (1984).
19. Y. Nihro, H. Miyataka, T. Sudo, et al., *J. Med. Chem.*, **34**, 2152 – 2157 (1991).
20. K. Wimalasena, and M. P. D. Mahindaratne, *J. Org. Chem.*, **59**, 3427 – 3432 (1994).
21. G. M. Kulkarni and S. R. Thopate, *Tetrahedron*, **52**, 1293 – 1302 (1996).
22. A. J. Poss and R. K. Belter, *Synth. Comm.*, **18**(4), 417 – 423 (1988).
23. K. G. A. Jackson and J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.*, **43**, 450 – 465 (1965).
24. E. Buncel, K. G. A. Jackson, and J. K. N. Jones, *Chem. Industry*, **9**, 89 (1965).
25. U. Beifuss, O. Kunz, and G. Voss, *Tetrahedron*, **56**, 357 – 361 (2000).
26. H. Tahir and O. Hindsgaul, *J. Org. Chem.*, **65**, 911 – 913 (2000).
27. W. Szarek and K. S. Kim, *Carbohydr. Res.*, **67**, C13 – C16 (1978).
28. J. Jernow, J. Blount, E. Oliveto, et al., *Tetrahedron*, **35**, 1483 – 1486 (1979).
29. E. Blaschke and G. Hertting, *Biochem. Pharmacol.*, **20**(7), 1363 (1971).
30. K. Kato, S. Terao, N. Shimamoto and M. Hirata, *J. Med. Chem.*, **31**, 793 – 798 (1987).
31. N. Muto, S. Suga, K. Fuji, et al., *Agric. Biol. Chem.*, **54**(7), 1697 – 1703 (1990).
32. I. Yamamoto, A. Tai, Y. Fujinami, et al., *J. Med. Chem.*, **45**, 462 – 468 (2002).
33. J. Cabral and P. Haake, *J. Org. Chem.*, **53**, 5742 – 5750 (1988).
34. C. H. Lee, P. Seib, Y. T. Liang, et al., *Carbohydr. Res.*, **67**, 127 – 138 (1978).
35. M. L. Liao and P. Seib, *J. Agric. Food Chem.*, **38**, 355 – 366 (1990).
36. P. A. Seib, Y. T. Liang, C. H. Lee, et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 1220 – 1224 (1974).
37. Y. Nihro, S. Sogawa, T. Sudo, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**(7), 1731 – 1735 (1991).
38. T. Seiyaku, Co, Ltd. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 69, 688 (CI C 09 K 15/32)*, (26 May 1980), Appl. 78/142, 656, (17 Nov. 1978).
39. K. Kato, S. Terao, N. Shimamoto, and M. Hirata, *J. Med. Chem.*, **31**, 793 – 798 (1987).
40. I. Fridovich, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **23**, 239 – 257 (1983).
41. "Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals", Vol. I, ed. by O. Hayaishi, E. Niki, M. Kondow, and T. Yoshikawa, Elsevier, Amsterdam (1989).
42. K. Yagi, "Lipid peroxidation in Biology and Medicine", Academic Press, New York and London (1982).
43. A. Murata, H. Soejima, N. Murayama, et al., *Vitamin*, **61**(5, 6), 199 – 204 (1987).
44. М. Н. Преображенская, И. Л. Плихтяк, *Хим.-фарм. журн.*, **27**(1), 22 – 34 (1993).
45. G. Fodor, R. Arnold, T. Monacsi, et al., *Tetrahedron*, **39**(13), 2137 – 2145 (1983).
46. C. M. Bagley, F. W. Bostick, and V. T. De Vita, *Cancer Res.*, **33**, 226 – 233 (1973).
47. K. Sussangkarn, G. Fodor, I. Karle, and C. George, *Tetrahedron*, **44**(23), 7047 – 7054 (1988).
48. R. Arnold, G. Fodor, C. George, and I. Karle, *Can. J. Chem.*, **65**, 131 – 136 (1987).
49. G. Fodor, K. Sussangkarn, H. Mathelier, et al., *J. Org. Chem.*, **49**(26), 5064 – 5069 (1984).
50. G. Fodor, K. Sussangkarn, H. Mathelier, et al., *J. Org. Chem.*, **51**(16), 3148 – 3150 (1986).

51. K. Sussangkarn, G. Fodor, D. Strobe, and C. George, *Heterocycles*, **28**(19), 467 – 475 (1989).
52. A. J. Poss and R. K. Belter, *J. Org. Chem.*, **53**, 1535 – 1540 (1988).
53. E. Piironen and A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.*, **16**(5), 1286 – 1287 (1962).
54. Ж. Прохазка, В. Шанда, Ф. Шорм, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **22**, 333 – 334 (1957).
55. R. Gmelin and A. I. Virtanen, *Ann. Acad. Sci. Fennicae*, Ser. A, II, *Chemica*, **107**, 1 – 25 (1961).
56. М. Н. Преображенская, А. М. Королев, *Биоорган. химия*, **26**(2), 97 – 111 (2000).
57. G. Kiss and H. Neukom, *Helv. Chim. Acta*, **49**(113), 989 – 992 (1966).
58. И. Л. Плихтяк, И. В. Ярцева, Н. А. Клюев, М. Н. Преображенская, *Химия гетероцикл. соедин.*, **6**, 607 – 610 (1989).
59. М. Преобrazhenskaya, E. Lzhko, A. Korolev, et al., *Tetr. Asymt.*, **7**, 461 – 467 (1996).
60. А. М. Королев, Э. И. Лажко, И. В. Ярцева, И. Л. Плихтяк, *Биоорган. химия*, **17**(7), 981 – 987 (1991).
61. М. Преобrazhenskaya, A. Korolev, E. Lzhko, et al., *Food Chem.*, **48**, 57 – 62 (1993).
62. Л. Н. Лысенкова, М. И. Резникова, А. М. Королев, М. Н. Преображенская, *Изв. Акад. Наук. Серия хим.*, **7**, 1248 – 1252 (2001).
63. А. М. Королев, L. N. Yudina, I. I. Rozhkov, et al., *Carbohydr. Res.*, **330**(4), 469 – 477 (2001).
64. С. Н. Лавренов, А. М. Королев, К. Ф. Турчин, М. Н. Преображенская, в кн.: “Кислород- и серосодержащие гетероциклы”, сб. трудов 2-ой Международной конференции “Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов” (под ред. Карцева В. Г.), Т. 1, IBS PRESS, Москва (2003), сс. 324 – 327.
65. M. Moreno-Manas, R. Pleixats, and M. Villarroya, *J. Org. Chem.*, **55**, 4925 – 4928 (1990).
66. M. Moreno-Manas, J. Ribas, and A. Virgili, *J. Org. Chem.*, **53**, 5328 – 5335 (1988).
67. M. L. Liao and P. A. Seib, *Food Technol.*, **41**(11), 104 – 107 (1987).
68. B. Borenstein, *Food Technol.*, **41**(11), 98 – 99 (1987).
69. B. J. Ortwerth and P. R. Olesen, *Biochim. Biophys. Acta*, **956**, 10 – 22 (1988).
70. B. J. Ortwerth, M. S. Feather, and P. R. Olesen, *Exp. Eye Res.*, **47**, 155 – 168 (1988).
71. B. Larish, M. Pischetsrieder, and T. Severin, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 1630 – 1634 (1996).
72. T. Koppanyi, A. E. Vivino, and F. P. Veitch, *Science*, **101**, 541 – 542 (1945).
73. T. Kurata, M. Fujimaki, and Y. Sakurai, *J. Agric. Food Chem.*, **21**, 676 – 680 (1973).
74. K. Wisser, W. Heimann, and E. Mogel, *Angew. Chem.*, **18**, 755 (1968).
75. M. Pischetsrieder, B. Larish, U. Muller, and T. Severin, *J. Agric. Food Chem.*, **43**, 3004 – 3006 (1995).
76. H. El Ashry, Y. El Kilany, and F. Singab, *Carbohydr. Res.*, **67**, 415 – 422 (1978).
77. B. Gross, M. A. E. Sekily, S. Mancy, and H. S. El Khadem, *Carbohydr. Res.*, **37**, 384 – 389 (1974).

Поступила 11.03.04

L-ASCORBIC ACID: PROPERTIES AND WAYS OF MODIFICATION (A REVIEW)

S. N. Lavrenov and M. N. Preobrazhenskaya

Gauze Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia.

The review article summarizes data on the chemical properties of L-ascorbic acid and on the methods used for its modifications. Pharmaceutical properties of the most important ascorbic acid derivatives and fields of their use are considered.