



УДК 547.593.261

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ
АСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННОГО МИОИНОЗИТАXX*. РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКОГО
1(3),4(6),5,6(4)-ТЕТРА-О-БЕНЗИЛ-*sn*-МИОИНОЗИТА **
ЧЕРЕЗ ДИАСТЕРЕОМЕРНЫЕ МАННОЗИДЫ*Степанов А. Е., Швец В. И., Евстигнеева Р. П.**Институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва*

Предложен новый метод получения оптически активных асимметрично замещенных производных миоинозита, заключающийся в гликозилировании рацемических соединений миоинозита ортоацетатами *D*-маннозы с последующим разделением полученных диастереомерных маннозидов миоинозита и выделением антиподов из разделенных гликозидов кислотным гидролизом.

Оптически активные асимметрично замещенные производные миоинозита — исходные вещества при синтезе природных соединений, содержащих миоинозит. Среди них важнейшими являются фосфоинозитиды [4—6].

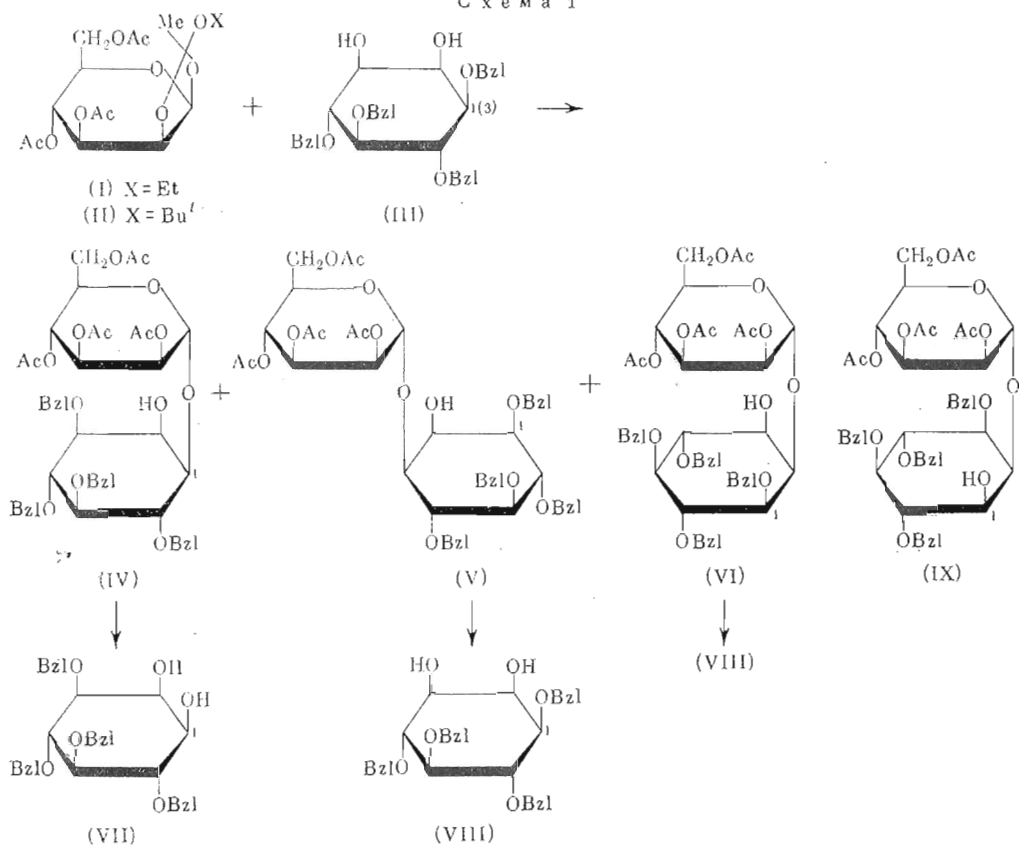
В настоящее время известны методы получения оптически активных замещенных миоинозитов — разделением с помощью хроматографии или кристаллизации диастереомерных ортоацетатов *D*-маннозы и миоинозита [7, 8], а также классическими способами с использованием кристаллизации диастереомерных солей кислых эфиров миоинозита с оптически активными основаниями [9, 10]. Первое направление имеет общее значение, оно осуществлено на ряде производных миоинозита. К его недостаткам следует отнести не всегда высокий выход диастереомерных ортоацетатов *D*-маннозы и миоинозита, что связано с их малой устойчивостью [8]. У второго метода более существенные недостатки. Так, для каждого конкретного рацемического соединения миоинозита здесь необходим специальный подбор двухосновной кислоты и оптически активного основания для образования устойчивых диастереомерных солей, условий кристаллизации диастереомеров. Попытки получения оптически активных производных миоинозита таким методом могут оказаться безуспешными [10], поэтому он имеет ограниченное препаративное значение. В настоящее время этот метод реализован только в единственном случае — для пентаацетатов миоинозита [9]. Указанные обстоятельства побудили нас продолжить поиск эффективных препаративных способов разделения рацемических смесей асимметрично замещенных производных миоинозита.

* Сообщение XIX см. [1].

** Для рацемических и оптически активных производных миоинозита использована стереоспецифическая номенклатура [2, 3].

В данной работе предлагается новый метод расщепления рацемических соединений миоинозита на антиподы через образование диастереомерных маннозидов, осуществленный на примере 1(3),4(6),5,6(4)-тетра-*O*-бензил-*O*-*sn*-миоинозита.

С х е м а 1



Маннозилмиоинозиты (IV) — (VI) были получены взаимодействием 1(3),4(6),5,6(4)-тетра-*O*-бензил-*sn*-миоинозита (III) с этил- и трет-бутилортоацетатами *D*-маннозы (I, II) в стандартных условиях реакции гликозилирования [11, 12] — в кипящем дихлорэтане или хлорбензоле в присутствии каталитических количеств перхлората 2,6-лутидиния. Продукты реакций выделялись хроматографией на окиси алюминия или силикагеле.

При гликозилировании этилортоацетатом *D*-маннозы (I) выходы маннозидов (IV) — (VI) составляли 44,2; 23,1 и 16,5% соответственно, а при использовании *трет*-бутилортоацетата *D*-маннозы (II) выходы соединений (IV) и (V) составили 45,2 и 26,6%; производное 2-*O*-маннозилмиоинозита (VI) выделить в препаративных количествах не удалось. Кроме того, в составе реакционных масс, по данным ТСХ, при сравнении с соответствующими образцами обнаружены этил- и *трет*-бутилгликозиды ацетилированной *D*-маннозы, ортоэфир, изомерные гликозидам (IV) — (VI), а также гликозидные производные, более полярные, чем маннозиды (IV) — (VI), для которых, по-видимому, наиболее вероятны структуры частично дезацетилированных гликозидов (IV) — (VI) со свободной OH-группой при C₍₂₎ маннозы. Эти наблюдения согласуются с представлениями о протекании гликозилирования ортоэфирами [13], в частности, сделанными при реакциях ортоацетатов *D*-маннозы с производными глицерина [14].

При гидролизе маннозилмиоинозитов (IV) и (V) 0,5 н. HCl в метаноле с количественными выходами получены энантиомеры — 3,4,5,6- и 1,4,

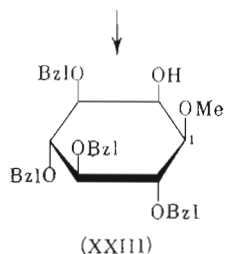
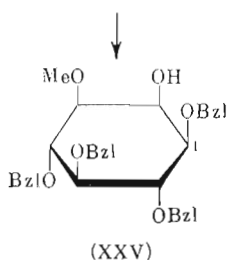
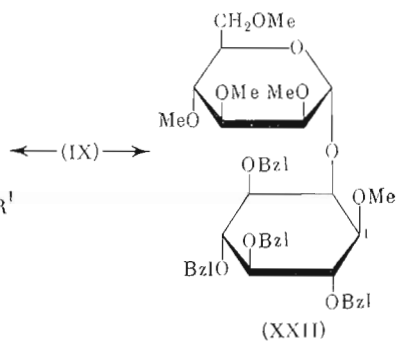
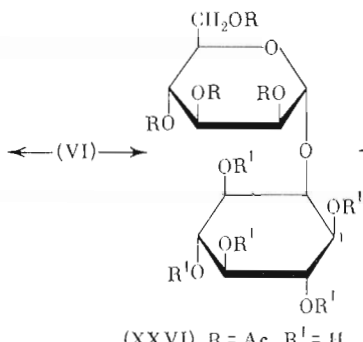
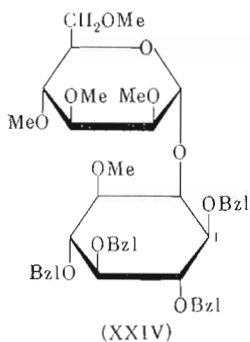
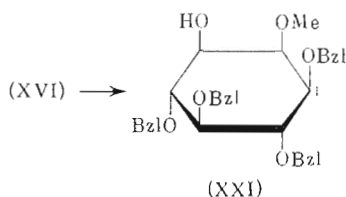
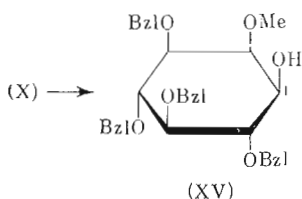
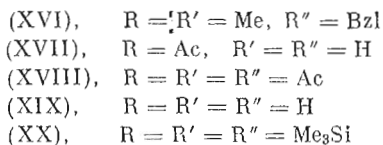
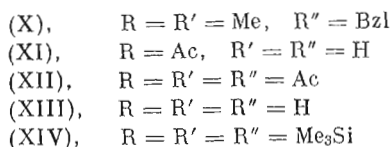
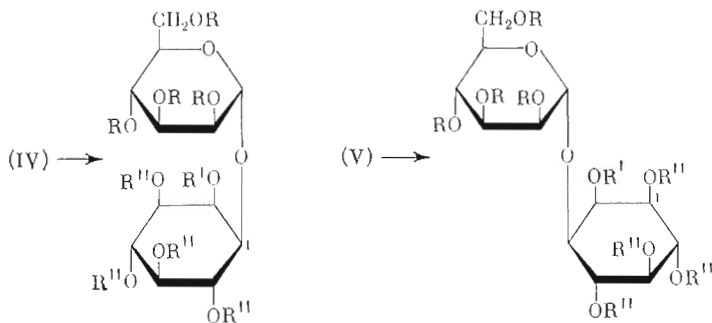
5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозиты (VII) и (VIII). Аналогичный гидролиз маннозида (VI) привел к 1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозиту (VIII), имевшему несколько заниженное значение $[\alpha]_D^{20}$, что позволяет предположить наличие в составе маннозида (VI) примеси второго диастереомера — маннозида 3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита (IX). Это было подтверждено сравнением маннозидов, синтезированных гликозилированием 3,4,5,6- и 1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозитов (VII) и (VIII) этилортоацетатом *D*-маннозы (I). Диастереомерные 2-О-маннозилмиоинозиты (VI) и (IX), полученные из антиподов (VIII) и (VII) соответственно, имели одинаковые хроматографические подвижности, близкие ИК- и ЯМР-спектры, но значительно различались по ДОВ.

Строение маннозидов (IV) — (VI) и (IX) было окончательно установлено на основе ряда превращений и изучения структур полученных при этом продуктов. Так, метилирование маннозидов (IV) — (VI), (IX) привело к метилированным гликозидам (X), (XVI), (XXIV), (XXIII), которые при кислотном гидролизе образовали 2-О-метил-3,4,5,6-, 2-О-метил-1,4-, 5,6-, 3-О-метил-1,4,5,6- и 1-О-метил-3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (XV), (XXI), (XXV), (XXIII) соответственно, идентичные заведомым синтетическим образцам [8]. Эти данные позволили определить место присоединения остатка маннозы к миоинозиту. Так, в маннозилмиоинозите (IV) это оксигруппа при $C_{(1)}$ миоинозита, в маннозиде (V) — при $C_{(3)}$, а в производных (VI) и (IX) — при $C_{(2)}$. Далее гидрогенолизом гликозиды (IV) и (V) были превращены в производные (XI) и (XVII); результатом же дебензилирования 2-О-маннозилмиоинозитов (VI) и (IX), как и следовало ожидать, явилось одно и то же соединение (XXVI).

При ацетилировании маннозидов (XI), (XVII) и (XXVI) получены наацетаты (XII), (XVIII) и (XXVII). Деацетилирование маннозидов (XI), (XVII) и (XXVI) привело к водорастворимым 1-, 3- и 2-О-маннозилмиоинозитам (XIII), (XIX) и (XXVIII), которые были переведены в соответствующие триметилсилильные производные (XIV), (XX) и (XXIX). Структуры всех полученных соединений согласуются с данными их ИК-спектров.

Все синтезированные маннозиды имели плавные положительные кривые ДОВ с большими абсолютными значениями $[\alpha]_D^{20}$, что свидетельствует об α -конфигурации при $C_{(1)}$ моносахарида [15]. Этот вывод следует также из рассмотрения спектров ЯМР этих соединений. Так, сигнал аномерного протона наацетатов (XII), (XVIII), (XXVII) имел значение δ 1,8—4,88 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $J_{1,2} = 2$ Гц, что характерно для α -аномеров маннозидов [16]. Однако с помощью ГЖХ триметилсилильных производных (XIV), (XX) и (XXIX) показано присутствие в них до 10—15% β -аномера, что согласуется с данными о неполной стереоспецифичности при гликозилировании ортоэфиром [13, 14]. Маннозилмиоинозиты (XIII), (XIX), (XXVIII) и их наацетаты (XII), (XVIII), (XXVII) имели ИК-спектры, идентичные спектрам таких же соединений, полученных на основе первых вариантов ортоэфирного метода [17, 18] и которым была приписана структура α -*D*-маннопиранозилмиоинозитов. В то же время температуры плавления и величины $[\alpha]_D^{20}$ маннозидов (XII), (XIII), (XVIII), (XIX), (XXVII), (XXVIII) имели более высокие значения по сравнению с константами ранее синтезированных производных, что может свидетельствовать о большей аномерной чистоте описанных здесь соединений. Ни одним методом, кроме ГЖХ, не удалось достичь деления аномеров — ни кристаллизацией, ни хроматографией на различных адсорбентах в нескольких системах растворителей. Однако неполная аномерная однородность синтезированных диастереомерных маннозидов не влияла на оптическую чистоту полученных соединений миоинозита, что важно для характеристики предложенного метода расщепления.

Представляет интерес сравнение гликозилирования 1(3),4(6),5,6(4)-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита ортоацетатами *D*-маннозы с переэтерификацией этих же соединений, лежащей в основе ранее разработанного метода



расщепления рацемических производных миоинозита [8]. В обоих случаях выход диастереомеров с замещенными экваториальными ОН-группировками миоинозита в 3—4 раза превышает выход производных с замещенными аксиальными оксигруппами, что соответствует представлениям о реакционной способности этих групп [6]. Наблюдается также аналогия в реакционной способности энантиомерных 1- и 3-оксигрупп тетрабензилового эфира (III) — в обоих реакциях выход 1-О-замещенных производных мио-

инозита выше, чем выход 3-О-замещенных. Наблюдаются и некоторые различия. Во-первых, если 2-О-маннозилмиоинозит (VI) имеет абсолютную конфигурацию миоинозитной части, соответствующую 1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозиту, то изомерный гликозиду (VI) ортоэфир — антиподальную абсолютную конфигурацию остатка миоинозита. Во-вторых, гликозилирование не дает полной стереоспецифичности при образовании 1,2-*транс*-гликозидных связей, в то время как переэтерификация приводит к образованию индивидуальных ортоэфиров, что можно объяснить разными направлениями протекания каждой из реакций [18].

Общий выход 1-, 3- и 2-О-маннозилмиоинозитов (IV) — (VI) в 2—2,5 раза превышает выход изомерных ортоэфиров. Маннозиды миоинозита (IV) — (VI) — значительно более устойчивые соединения, чем изомерные им ортоэфиры, что упрощает препаративное получение энантиомеров тетрабензильного эфира (III). Все это делает метод расщепления рацемических производных миоинозита на энантиомеры через диастереомерные маннозиды более перспективным, чем способ с применением диастереомерных ортоэфиров *D*-маннозы.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на приборе Perkin-Elmer 257 (США) (жидкие вещества — пленки, кристаллические — в вазелиновом масле или в таблетках с KBr); углы вращения и кривые ДОВ — на автоматических спектрополяриметрах Cary-60 (США) и СПУ-М. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Varian HA 100D в CDCl_3 при 20°, химические сдвиги измеряли в шкале δ , внутренний стандарт — тетраметилсилан.

Аналитическую и препаративную ТСХ проводили на нейтральной Al_2O_3 (III ст. акт. по Брокману) фирм Reanal (ВНР) и Woelm (ФРГ) в системах хлороформ — ацетон, 95 : 5 (А), 9 : 1 (В), 1 : 1 (В) и на силикагеле L 40/100 μ и L 100/160 μ фирмы Lachema (ЧССР), системы хлороформ — ацетон — метанол, 4 : 1 : 1 (Г), этанол (Е).

ГЖХ выполняли на приборе ЛХМ-8 МД с катарометром, колонка 3 × 3000 мм с 5% SE-30 на хромосорбе W-AW при 270°, газ-носитель — гелий, скорость 35 мл/мин.

Данные элементного анализа синтезированных соединений удовлетворительно совпадали с рассчитанными.

*Гликозилирование 1(3),4(6),5,6(4)-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита (III) 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-О-этилортоацетил- β -D-маннопиранозой (I) и 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-О-трет-бутилортоацетил- β -D-маннопиранозой (II). а. 3 г тетрабензильного эфира (III), т. пл. 114—115° [19], 3,34 г ортоэфира (I), т. пл. 103—104° [8] и 18,4 мг перхлората 2,6-лугидиния в 50 мл хлорбензола кипятили в аппарате Сокслета в присутствии 20 г молекулярных сит 4А. Через 3,5 ч реакционную смесь охлаждали до 18—20°, молекулярные сита отделяли, промывали CHCl_3 , объединенные фильтраты упаривали и сушили 1 ч при 20°/1 мм. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в градиентной системе бензол — CHCl_3 , выделяя: 1) 2-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (VI), выход 0,4 г (16,5% на прореагировавший эфир (III)), масло, $[\alpha]_D^{20} + 56,4^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 75,9^\circ$, $[\alpha]_{327,5}^{20} + 119,2^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 169,5^\circ$ (с 3,2; CHCl_3), R_f 0,62 (В). ИК-спектр (см^{-1}): 3560, 3500 (ОН), 3085, 3060, 3015, 1600, 1495 (ароматич. =СН, С=С), 1750, 1730 (С=О в ацетатах), 900 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,85 м. д., $J_{1,2} = 2$ Гц (1-Н моносахарида); 2) 1-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (IV), выход 1,07 г (44,2%), масло, $[\alpha]_D^{20} + 24,6^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 33,2^\circ$, $[\alpha]_{327,5}^{20} + 51,4^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 71,5^\circ$, $[\alpha]_{329}^{20} + 92,5^\circ$ (с 5,3; CHCl_3), R_f 0,54 (В). ИК-спектр (см^{-1}): 3540, 3500 (ОН), 3080, 3060, 3015, 1600, 1495 (ароматич. =СН, С=С), 1750, 1730 (С=О в ацетатах), 905 (пиранозное кольцо). В спектре*

ЯМР дублет 4,87 м. д., $J_{1,2} = 2$ Гц (1-Н моносахарида); 3) 3-О-(2'3',4',6'-тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (V), выход 0,56 г (23,1%), масло, $[\alpha]_D^{20} + 40^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 53,8^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 83,2^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 115,5^\circ$, $[\alpha]_{320}^{20} + 160^\circ$, $[\alpha]_{299}^{20} + 209^\circ$ (c 1,82; CHCl_3), R_f 0,36 (Б). ИК-спектр (см^{-1}): 3550, 3500 (ОН), 3080, 3060, 3040, 3020, 1600, 1490 (ароматич. =СН, С=С), 1750, 1730 (С=О в ацетатах), 900 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,88 м. д., $J_{1,2} = 2$ Гц (1-Н моносахарида).

В реакционной массе с помощью ТСХ при сравнении с заведомыми образцами идентифицировали этилгликозиды ацетилированной D-маннозы [20], ортоэфиры, изомерные гликозидам (IV—VI) [21], и 1(3)-О-ацетил-3(1),4(6),5,6(4)-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит [19]. Кроме того, обнаруживали ряд более полярных веществ — предположительно частично дезацетилированных производных гликозидов (IV—VI).

б. 0,7 г тетрабензилового эфира (III) гликозилировали с помощью 0,56 г *трет*-бутилортоацетата D-маннозы (II, т. пл. 107—108°, [1]) по описанной выше методике, получали маннозид (IV), выход 0,26 г (44,2%), идентичный описанному выше, и маннозид (V), выход 0,15 г (26,6%), масло, $[\alpha]_D^{20} + 43,1^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 58,2^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 89,4^\circ$ (c 1,45; CHCl_3). ИК-, ЯМР-спектры маннозидов (V) и (VI), полученных методами а и б, совпадают. Как и в предыдущем случае, в реакционной массе обнаруживали указанные выше побочные продукты.

3,4,5,6-Тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (VII). 0,25 г маннозида (IV) кипятили 2,5 ч в 30 мл 0,5 н. HCl в метаноле, реакционную массу обрабатывали амберлитом IRA-400 (ОН⁻-форма), смолу отфильтровывали, промывали CHCl_3 . Объединенные фильтраты сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток кристаллизовали из метанола, получали тетрабензиловый эфир (VII). Выход 0,08 г (53,5%), т. пл. 141—142°, $[\alpha]_D^{20} - 24,5^\circ$ (c 0,2; CHCl_3) (лит. данные [21]: т. пл. 141—142°, $[\alpha]_D^{20} - 24,3^\circ$ (c 1,34; CHCl_3)), R_f 0,5 (В). ИК-спектр (см^{-1}): 3460, 3350 (ОН), 3090, 3070, 3040, 1605, 1500 (ароматич. =СН, С=С).

1,4,5,6-Тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (VIII). 0,1 г маннозида (V) обрабатывали, как описано для соединения (IV), и получали тетрабензиловый эфир (VIII). Выход 0,03 г (48%), т. пл. 140—142°, $[\alpha]_D^{20} + 25,2^\circ$ (c 0,2; CHCl_3) (лит. данные [21]: т. пл. 140—142°, $[\alpha]_D^{20} + 25^\circ$ (c 0,18; CHCl_3)), R_f 0,5 (В). ИК-спектр идентичен спектру 3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита (VII).

Аналогичным гидролизом маннозида (VI) получали 1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (VIII), т. пл. 140—141°, $[\alpha]_D^{20} + 22,5^\circ$ (c 0,1; CHCl_3), R_f 0,5 (В); ИК-спектр идентичен спектру тетрабензилового эфира (VIII), полученного из соединения (V).

Гликозилирование 3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита (VII) и 1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита (VIII) 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-О-этилортоацетил- β -D-маннопиранозой (I). а. 2 г тетрабензилового эфира (VII) гликозилировали с помощью 2,23 г ортоэфира (I) в условиях, описанных выше для гликозилирования рацемического тетрабензилового эфира (III). Колоночной хроматографией на силикагеле из реакционной массы выделяли: 1) маннозид (IV), выход 1,09 г (45%), у которого величины ДОВ, ИК-спектр, ЯМР-спектр и подвижность при ТСХ совпадают с соответствующими данными маннозида (IV), полученного при гликозилировании тетрабензилового эфира (III); 2) 2-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (IX), выход 0,41 г (17%), масло, $[\alpha]_D^{20} + 48,9^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 52,7^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 100,8^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 187^\circ$, $[\alpha]_{320}^{20} + 223^\circ$ (c 1,2; CHCl_3), R_f 0,62 (Б). ИК-спектр (см^{-1}): 3540, 3500 (ОН), 3090, 3070, 3060, 3035, 3020, 1600, 1495 (ароматич. С=С, =СН), 1745, 1730 (С=О в ацетатах), 905 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,84 м. д., $J_{1,2} = 2$ Гц (1-Н моносахарида).

б. Аналогично из 2 г 1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита (VIII) и 2,23 г этилортоацетата *D*-маннозы (I) получали: 1) маннозид (V), выход 0,6 г (25%), масло, $[\alpha]_D^{20} + 41,7^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 56,1^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 86,5^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 120^\circ$, $[\alpha]_{329}^{20} + 165^\circ$ (*c* 0,8; CHCl_3), R_f 0,36 (Б); 2) маннозид (VI), выход 0,36 г (15%), масло, $[\alpha]_D^{20} + 57^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 76,2^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 120^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 170,2^\circ$, $[\alpha]_{329}^{20} + 223^\circ$ (*c* 3; CHCl_3), R_f 0,62 (Б). ИК- и ЯМР-спектры маннозидов (V) и (VI) идентичны спектрам аналогичных маннозидов, полученных выше.

Кроме того, в обеих реакционных массах присутствовали (ТСХ в системах Б и В) упомянутые ранее примеси.

*2-О-Метил-3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит* (XV). К раствору 0,2 г маннозида (IV) в 2 мл бензола добавляли 1 мл MeI и 1 г порошкообразного KOH, смесь кипятили при перемешивании 12 ч, охлажденную реакционную массу разбавляли бензолом и водой, органический раствор отделяли, водный слой экстрагировали бензолом, объединенные экстракты промывали водой и сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, кипятили 2 ч с 30 мл 1 н. HCl в метаноле. Реакционную массу обрабатывали амберлитом IR-45 (ОН-форма), смолу отделяли, фильтрат сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток очищали препаративной ТСХ (система Б), получали метиловый эфир (XV). Выход 0,05 г (28%), т. пл. 137—137,5° (из гексана), $[\alpha]_D^{20} - 69^\circ$ (*c* 0,2; CHCl_3), R_f 0,8 (Б). ИК-спектр (cm^{-1}): 3400 (ОН), 3100, 3075, 3040, 1610, 1500 (ароматич. =CH, C=C), 2805 (CH_3).

*2-О-Метил-1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит* (XXI) получали из 0,2 г маннозида (V) в условиях, описанных для соединения (XV). Выход 0,055 г (30,8%), т. пл. 135—136° (из гексана), $[\alpha]_D^{20} + 68,5^\circ$ (*c* 0,2; CHCl_3) (лит. данные [21]: т. пл. 137—138°, $[\alpha]_D^{20} - 69,4^\circ$ (*c* 0,18; CHCl_3)), R_f 0,8 (Б). ИК-спектр (cm^{-1}): 3400 (ОН), 3100, 3075, 3040, 1610, 1500 (ароматич. =CH, C=C), 2805 (CH_3).

*3-О-Метил-1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит* (XXV) синтезировали из 0,2 г маннозида (VI), как описано для соединения (XV). Выход 0,04 г (22,4%), т. пл. 110—112° (из гексана), $[\alpha]_D^{20} + 13^\circ$ (*c* 0,32; CHCl_3), R_f 0,58 (Б). ИК-спектр (cm^{-1}): 3400 (ОН), 3160, 3075, 3050, 3040, 1615, 1500 (ароматич. =CH, C=C бензольных колец), 2805 (CH_3).

*1-О-Метил-3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит* (XXIII) получали из 0,2 г маннозида (IX) в условиях синтеза эфира (XV). Выход 0,06 г (33,5%), т. пл. 115—116° (из гексана), $[\alpha]_D^{20} - 14,5^\circ$ (*c* 0,2; CHCl_3) (лит. данные [21]: т. пл. 115—116°, $[\alpha]_D^{20} - 15^\circ$ (*c* 0,2; CHCl_3)), R_f 0,58 (Б). ИК-спектр идентичен спектру метилового эфира (XXV).

*1-О-(2',3',4',6'-Тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-*sn*-миоинозит* (XI). 0,5 г соединения (IV) в 30 мл этанола гидрировали над Pd-чернью до окончания поглощения H_2 (6 ч), катализатор отделяли, промывали этанолом, объединенные фильтраты упаривали, сушили 4 ч при 20°/0,1 мм и получали маннозид (XI). Выход 0,26 г (92%), $[\alpha]_D^{20} + 48,6^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 60,2^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 70,2^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 96,9^\circ$, $[\alpha]_{329}^{20} + 131,1^\circ$ (*c* 1,5; метанол), R_f 0,13 (Г). ИК-спектр (cm^{-1}): 3420 (ОН), 1750 (C=O), 1250 (C—O в ацетатах), 900 (пиранозное кольцо).

*2-О-(2',3',4',5'-Тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-*sn*-миоинозит* (XXVI). Гидрированием 0,5 г маннозида (VI) или его изомера (IX) синтезировали маннозид (XXVI). Выход 0,28 г (95,6%), $[\alpha]_D^{20} + 54,3^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 71,4^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 109^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 149^\circ$, $[\alpha]_{329}^{20} + 201,2^\circ$ (*c* 0,84; метанол), R_f 0,13 (Г). ИК-спектр (cm^{-1}): 3450 (ОН), 1750 (C=O), 1245 (C—O в ацетатах), 890 (пиранозное кольцо).

*3-О-(2',3',4',6'-Тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-*sn*-миоинозит* (XVII). Аналогично из 0,5 г соединения (V) получали маннозид (XVII). Выход 0,29 г (98,9%), $[\alpha]_D^{20} + 42,6^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 56,1^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 85,3^\circ$,

$[\alpha]_{373}^{20} + 117^\circ$ (c 1,46; метанол), R_f 0,13 (Г). ИК-спектр (см^{-1}): 3400 (ОН), 1750 (C=O), 1245 (C—O в ацетатах), 890 (пиранозное кольцо).

*1-O-(2',3',4',6'-Тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*sn*-миоинозит (XII)*. К 0,06 г маннозида (XI) в 2 мл пиридина добавляли 0,6 мл As_2O_3 , выдерживали 72 ч при 20° , выливали в мелко раздробленный лед, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили при $20^\circ/1$ мм, получали нонаацетат (XII). Выход 0,05 г (50,2%), т. пл. $184-185^\circ$ (из 50% этанола), $[\alpha]_D^{20} + 25,14^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 30,7^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 41,4^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 54,3^\circ$, $[\alpha]_{329}^{20} + 66,4^\circ$, $[\alpha]_{299}^{20} + 83,4^\circ$ (c 0,28; CHCl_3) (лит. данные [17]: т. пл. 183° , $[\alpha]_D^{23} + 24^\circ$ (c 1; CHCl_3)), R_f 0,28 (А). ИК-спектр (см^{-1}): 1750 (C=O), 1225 (C—O в ацетатах), 910 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,82 м. д., $J_{1,2} = 2$ Гц (1-Н моносахарида).

*2-O-(2',3',4',6'-Тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-1,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*sn*-миоинозит (XXVII)*. Ацетилированием 0,1 г маннозида (XXVI) по предыдущей методике синтезировали нонаацетат (XXVII). Выход 0,112 г (80,1%), т. пл. $179-180^\circ$ (из 50% этанола), $[\alpha]_D^{20} + 45,7^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 61,4^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 93,16^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 129^\circ$, $[\alpha]_{329}^{20} + 175^\circ$ (c 0,73; CHCl_3), R_f 0,29 (А). ИК-спектр (см^{-1}): 1750 (C=O), 1225 (C—O в ацетатах), 910 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,85 м. д., $J_{1,2} = 2$ Гц (1-Н моносахарида).

У синтезированного ранее [17] нонаацетата (XXVII) т. пл. $179-180^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 20,2^\circ$ (c 0,15; CHCl_3). ИК-спектры обоих образцов совпадают.

*3-O-(2',3',4',6'-Тетра-О-ацетил- α -D-маннопиранозил)-1,2,4,5,6-пента-О-ацетил-*sn*-миоинозит (XVIII)*. Ацетилировали, как описано выше, 0,1 г маннозида (XVII), получали нонаацетат (XVIII). Выход 0,12 г (85%), т. пл. $182-185^\circ$ (из 50% этанола), $[\alpha]_D^{20} + 42,2^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 56^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 85,8^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 119^\circ$ (c 1,3; CHCl_3) (лит. данные [17]: т. пл. 180° , $[\alpha]_D^{23} + 23^\circ$ (c 0,5; CHCl_3)), R_f 0,44 (А). ИК-спектр (см^{-1}): 1750 (C=O), 1225 (C—O в ацетатах), 910 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,82, $J_{1,2} = 2$ Гц (1-Н моносахарида).

*1-O- α -D-Маннопиранозил-*sn*-миоинозит (XIII)*. Раствор 0,17 г маннозида (XI) в 3 мл метанола и 0,6 мл раствора CH_3ONa (полученного из 0,5 г Na и 100 мл метанола), выдерживали 16 ч при 0° , осадок отфильтровывали, промывали метанолом, растворяли в кипящем этаноле, через 10 дней при 20° отделяли маннозилмиоинозит (XIII). Выход 0,056 г (49,1%), т. пл. $237-238^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 55^\circ$ (c 0,35; вода) (лит. данные [17]: т. пл. 237° , $[\alpha]_D^{23} + 46^\circ$ (c 1; вода), R_f 0,2 (Е). ИК-спектр (см^{-1}): 3600—3200 (ОН), 890 (пиранозное кольцо).

*2-O- α -D-Маннопиранозил-*sn*-миоинозит (XXVIII)*. Из 0,2 г маннозида (XXVII) по приведенной выше методике получали маннозилмиоинозит (XXVIII). Выход 0,07 г (52,2%), т. пл. $235-236^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 48,2^\circ$ (c 0,4; вода) (лит. данные [22]: т. пл. 234° , $[\alpha]_D^{20} + 46^\circ$ (c 0,8; вода)), R_f 0,2 (Е). ИК-спектр (см^{-1}): 3600—3200 (ОН), 890 (пиранозное кольцо).

*3-O- α -D-Маннопиранозил-*sn*-миоинозит (XIX)*. Деацетилированием 0,18 г маннозида (XVII) (см. выше) синтезировали маннозилмиоинозит (XIX). Выход 0,06 г (50,2%), т. пл. $232-234^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 43^\circ$ (c 1; вода) (лит. данные [17]: т. пл. $231-232^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 41,5^\circ$ (c 0,2; вода)), R_f 0,2 (Е). ИК-спектр (см^{-1}): 3600—3200 (ОН), 890 (пиранозное кольцо).

*Триметилсилильные производные O- α -D-маннопиранозил-*sn*-миоинозитов (XIV), (XX), (XXIX)* (ср. [23]). К раствору 0,04 г маннозида (XIII) в 5 мл пиридина добавляли 1,4 мл гексаметилдисилазана и 0,7 мл триметилхлорсилана, смесь встряхивали 2 мин, выдерживали 20 мин при 20° , упаривали, получали нонакис-О-триметилсилил-1-О- α -D-маннопиранозил-*sn*-миоинозит (XIV), полнота силилирования показана ТСХ (R_f 0,7 в системе А).

Аналогично из маннозидов (XIX) и (XXVIII) синтезировали соответствующие триметилсилильные производные (XX) и (XXIX).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лютик А. И., Швец В. И., Евстигнеева Р. П. (1975) в сб. Труды Института (МИТХТ им. М. В. Ломоносова), т. 5, с. 42.
2. Клящицкий Б. А., Швец В. И., Преображенский Н. А. (1969) Ж. орган. химии, 5, 192—193.
3. Швец В. И., Евстигнеева Р. П. (1972) Ж. орган. химии, 8, 1550—1552.
4. Клящицкий Б. А., Соколов С. Д., Швец В. И. (1969) Успехи химии, 38, 740—758.
5. Швец В. И. (1974) Успехи химии, 40, 625—646.
6. Швец В. И. (1974) Успехи химии, 43, 1093—1124.
7. Клящицкий Б. А., Швец В. И. (1972) Успехи химии, 41, 1315—1334.
8. Shvets V. I., Klyashchitskii B. A., Stepanov A. E., Evstigneeva R. P. (1973) Tetrahedron, 29, 331—340.
9. Molotkovsky Jul. G., Bergelson I. D. (1973) Chem. and Phys. Lipids, 11, 135—147.
10. Gigg R., Warren C. (1969) J. Chem. Soc., 2367—2374.
11. Бочков А. Ф., Соколовская Т. А., Кочетков Н. К. (1971) Ж. общ. химии, 41, 2761—2770.
12. Бочков А. Ф., Соколовская Т. А., Кочетков Н. К. (1971) Изв. АН СССР. Сер. хим., 2793—2794.
13. Бочков А. Ф., Бетанели В. И., Кочетков Н. К. (1974) Изв. АН СССР. Сер. хим., 1379—1381.
14. Каплун А. П., Калугин В. Е., Швец В. И., Евстигнеева Р. П. (1975) в сб. Труды Института (МИТХТ им. М. В. Ломоносова), т. 5, с. 57—59.
15. Кочетков Н. К., Бочков А. Ф., Дмитриев Б. А., Усов А. И., Чижов А. С., Шibaев В. Н. (1967) Химия углеводов, «Химия», М.
16. Швец В. И. (1974) Успехи биол. химии, 15, 166—194.
17. Клящицкий Б. А., Швец В. И., Соколов С. Д., Преображенский Н. А. (1970) Ж. общ. химии, 40, 1148—1152.
18. Kochetkov N. K., Khorlin A. Ya., Kochkov A. F. (1967) Tetrahedron, 23, 693—707.
19. Angyal S., Tate M. (1965) J. Chem. Soc., 6949—6958.
20. Хорлин А. Я., Бочков А. Ф. (1962) Изв. АН СССР. Отд. хим. наук, 1120—1127.
21. Клящицкий Б. А., Страхова Г. Д., Швец В. И., Соколов С. Б., Преображенский Н. А. (1970) Ж. общ. химии, 40, 236—242.
22. Vilkas E. (1969) Bull. Soc. chim. biol., 42, 1005—1008.
23. Loewus F., Shah R. N. (1972) in Meth. Carbohydr. Chem., vol. 6, pp. 14—20.

Поступила в редакцию
20.V.1976

STUDIES ON ASYMMETRICALLY SUBSTITUTED DERIVATIVES OF MYOINOSITOL. XX. RESOLUTION OF RACEMIC 1(3), 4(6), 5, 6(4)-TETRA-O-BENZYL-*sn*- MYOINOSITOL VIA DIASTEREOMERIC MANNOSIDES

STEPANOV A. E., SHVETS V. I., EVSTIGNEEVA R. P.

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

A new method for resolving asymmetrically substituted derivatives of myoinositol via their diastereomeric mannosides is described. It involves glycosylation of racemic mixtures of myoinositol ethers with *D*-mannose alkylorthoacetates, followed by separation of resulting diastereomeric mannosylmyoinositols and subsequent isolation of enantiomers by acid hydrolysis of separated diastereomers.