



УДК 547.593.261

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ
АСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННОГО МИОИНОЗИТАXXI *. РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКОГО
1(3),4(6),5,6(4)-ТЕТРА-О-БЕНЗИЛ-*sn*-МИОИНОЗИТА
ЧЕРЕЗ ДИАСТЕРЕОМЕРНЫЕ ГЛЮКОЗИДЫ **Степанов А. Е., Блящичукый В. А., Швец В. И.,
Евстигнеева Р. П.

Институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва

Предложен способ получения оптически активных асимметрично замещенных производных миоинозита, основанный на гликозилировании рацемических соединений миоинозита *трет*-бутилортоацетатом *D*-глюкозы с последующим хроматографическим разделением полученных диастереомерных глюкозидов миоинозита и выделением энантиомеров из разделенных глюкозидов кислотным гидролизом.

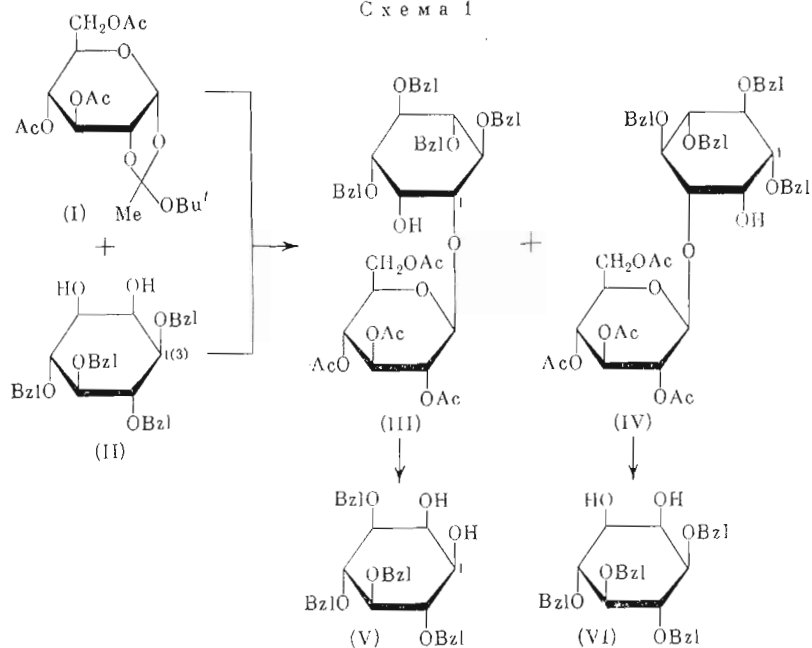
В предыдущем сообщении [1] нами описан метод разделения рацематов асимметрично замещенных производных миоинозита на антиподы через образование диастереомерных маннозидов, полученных при гликозилировании рацемических соединений миоинозита алкилортоацетатами *D*-маннозы. В развитие этих исследований нами было намечено расширить набор асимметрических реагентов производными более доступной *D*-глюкозы. Для синтеза диастереомерных глюкозидов миоинозита мы использовали ортоэфирный метод гликозилирования [4], давший хорошие результаты при получении подобных маннозидов [1]. В качестве гликозилирующего и асимметрического реагента был использован *трет*-бутилортоацетат *D*-глюкозы, являющийся эффективным гликозилирующим агентом в малополярных растворителях [5].

Глюкозилмиоинозиты (III) и (IV) были получены гликозилированием 1(3),4(6),5,6(4)-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита (II) *трет*-бутилортоацетатом *D*-глюкозы (I) в кипящем хлорбензоле в присутствии перхлората 2,6-лутидиния; из реакционной массы гликозиды (III) и (IV) выделялись хроматографией на окиси алюминия или на силикагеле с последующей кристаллизацией. Суммарный выход (28,4% глюкозида (III) и 42,5% изомера (IV)) не отличался от выхода полученных ранее подобных маннозидов [1]; 2-О-глюкозилмиоинозит выделить в препаративных количествах не удалось. В данном случае относительная реакционная способность энантиотопных 1- и 3-оксигрупп тетрабензильного эфира (II) не коррелирует с результатами реакции гликозилирования соединения (II) ортоацетатами *D*-маннозы [1]. Так, если выход 1-О-маннозилмиоинозита пре-

* Сообщение XX см. ссылку [1].

** Для рацемических и оптически активных производных миоинозита используется номенклатура, предложенная в работах [2,3].

Схема 1



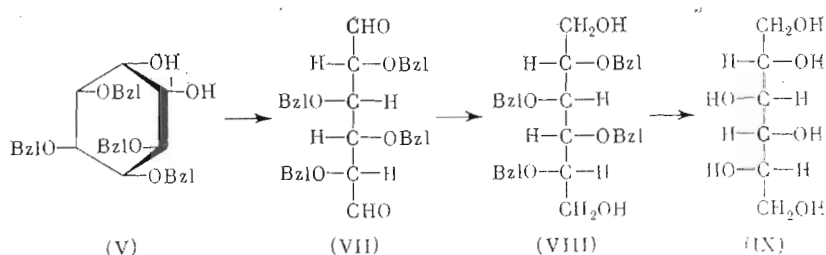
вышал выход 3-изомера, то для аналогичных соединений миоинозита и *D*-глюкозы (III), (IV) соотношение обратное. В реакционной массе, как и в случае гликозирования ортоацетатами *D*-маннозы [1], обнаружены *tert*-бутилглюкопиранозид, изомерные глюкозидам (III) и (IV) ортоэфиры, 1(3)-*O*-ацетил-3(1),4(6),5,6(4)-тетра-*O*-бензил-*sn*-миоинозит, частично дезацетилированные глюкозилмиоинозиты. Сравнивая гликозильрование и перээтерификацию [6] с использованием соединений (I) и (II), необходимо отметить следующие обстоятельства. Во-первых, при гликозильровании в отличие от перээтерификации выход глюкозидов по аксиальной 2-ОН-группе тетрабензильного эфира (II) незначителен. Во-вторых, диастереомеры (III) и (IV) имеют достаточные различия в хроматографических свойствах для их последующего разделения, что было затруднительно для изомерных ортоэфиров. Последнее и является основой успешного использования гликозильрования производных миоинозита ортоацетатами *D*-глюкозы в качестве метода расщепления их на антиподы.

При кислотном гидролизе глюкозидов (III) и (IV) с помощью HCl в метаноле были получены 3,4,5,6- и 1,4,5,6-тетра-*O*-бензил-*sn*-миоинозиты (V) и (VI), идентичные заведомым образцам [6].

Заключения об абсолютной конфигурации диастереомерных углеводов производных миоинозита и оптически активных соединений миоинозита в данной работе и ранее [6] сделаны путем сведения их к энантиомерам тетрабензильного эфира (V) и (VI), структура которых установлена переводом в 1- и 3-*O*-метил-*sn*-миоинозиты и последующим сравнением с образцами природных (–) и (+)-борнезитов [6]. Поэтому мы предприняли новое независимое доказательство абсолютной конфигурации одного из полученных антиподов — 3,4,5,6-тетра-*O*-бензил-*sn*-миоинозита (V) — химической корреляцией путем превращения его с высоким выходом в природный L-идит (IX).

Периодатным окислением тетрабензильного эфира (V) был получен диальдегид (VII), образование которого подтверждалось фенолгидразиновой пробой [7]. Хроматографически гомогенный диальдегид (VII) при восстановлении боргидридом натрия был превращен в диол (VIII), строение которого подтверждают данные ТСХ и ИК-спектра. Гидрогенолиз соединения (VIII) в диоксане в присутствии палладиевой черни привел к полиолу

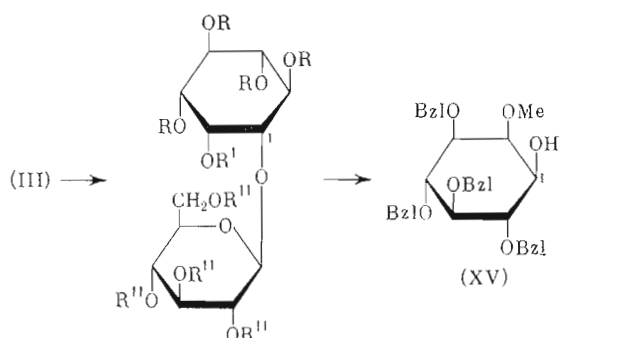
Схема 2



(IX), т. пл. и $[\alpha]_D$ которого совпали с константами природного *L*-идита [8].

Окончательное установление строения глюкозидов (III) и (IV) было осуществлено по схеме, примененной ранее для аналогичных производных миоинозита и *D*-маннозы [1].

Схема 3



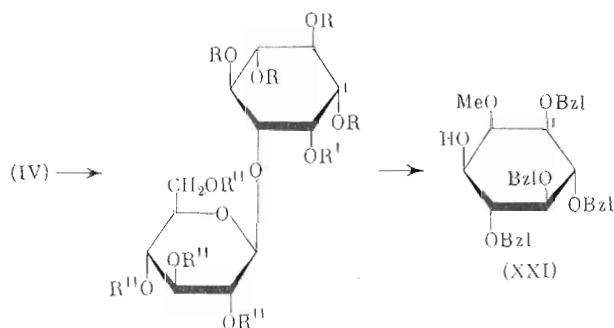
(X), R = Bzl, R^I = R^{II} = Me

(XI), R = R^I = H, R^{II} = Ac

(XII), R = R^I = R^{II} = H

(XIII), R = R^I = R^{II} = Ac

(XIV), R = R^I = R^{II} = Me₃Si



(XVI), R = Bzl, R^I = R^{II} = Me

(XVII), R = R^I = H, R^{II} = Ac

(XVIII), R = R^I = R^{II} = H

(XIX), R = R^I = R^{II} = Ac

(XX), R = R^I = R^{II} = Me₃Si

Метилирование глюкозидов (III) и (IV) привело к метиловым производным (X) и (XVI), которые при последующем гидролизе образовали 2-О-метил-3,4,5,6- и 2-О-метил-1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозиты

(XV), (XXI) соответственно, идентифицированные сравнением с ранее описанными образцами [6]. Эти данные позволили определить место присоединения моносахаридного остатка в диастереомерах (III) и (IV): в глюкозиде (III) это оксигруппа при $C_{(1)}$ миоинозита, в соединении (IV) — при $C_{(3)}$. Кроме того, глюкозиды (III) и (IV) гидрогенолизом переводились в производные (XI) и (XVII), дезацетилизированием превращенные в 1- и 3-О-глюкозил-*sn*-миоинозиты (XII) и (XVIII); из последних были получены триметилсилильные производные (XIV) и (XX) соответственно. Ацетилирование соединений (XII) и (XVIII) привело к образованию пинацетатов (XIII) и (XIX). Структуры всех полученных соединений соответствуют данным их ИК-спектров. Плавные отрицательные кривые ДОВ с небольшими абсолютными значениями $[\alpha]_D^{20}$ глюкозидов (III), (IV), (XI—XIII) и (XVII—XIX) свидетельствуют о β -конфигурации при $C_{(1)}$ моносахарида. Этот вывод подтверждается и данными спектров ЯМР пинацетатов (XIII), (XIX), где сигнал апомерного протона имел значение δ 4,5—4,56 м. д. ($J_{1,2} = 5,6$ Гц), что согласуется с литературными данными для β -аномеров глюкозидов [9]. ГЖХ триметилсилильных производных (XIV) и (XX) подтверждала индивидуальность глюкозидов (III) и (IV). В то же время в составе однородных по данным ТСХ, но неперекристаллизованных глюкозидов (III) и (IV) с помощью ГЖХ обнаружено до 2—3% примеси α -аномеров, что находится в соответствии с последними данными о закономерностях протекания гликозилирования ортоэфирами глюкозы [10, 11]. Относительное хроматографическое поведение при ТСХ и ГЖХ α - и β -аномеров ТМС-производных глюкозилмиоинозитов, а также полученных ранее маннозилмиоинозитов [4] оказалось сравнимым с поведением производных глюкозил- и маннозилглицериннов [11, 12] — β -аномеры имели во всех случаях меньшую хроматографическую подвижность, чем α -аномеры.

Разработка метода расщепления на антиподы 1(3),4(6),5,6(4)-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита через диастереомерные глюкозиды позволяет предложить новый, более эффективный по сравнению с известными ранее [1, 6] способ получения энантимеров асимметрично замещенных производных миоинозита — ключевых исходных соединений для синтеза фосфоинозитидов природной структуры.

Экспериментальная часть

Углы вращения и кривые ДОВ снимали на автоматических спектрополяриметрах Cary-60 (США) и СПУ-М, ИК-спектры — на приборе Perkin-Elmer 257 (США) (жидкие вещества — в пленке, кристаллические — в вазелиновом масле или в таблетках с KBr). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Varian-NA 100D (США) 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 (Б), 2 : 1 (В), 1 : 1 (Г) и на силикагеле I фирмы Lachema (ЧССР) в системе *n*-пропанол — этилацетат — вода, 7 : 1 : 2 (Д).

ГЖХ проводили на приборе ЛХМ-8МД 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 расчетными значениями.

Гликозилирование 1(3),4(6),5,6(4)-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита (II) 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-О-трет-бутилортоацетил- α -D-глюкопиранозой (I). Раствор 0,7 г тетрабензильового эфира (II), т. пл. 114—115° [13] и 0,56 г трет-бутилортоацетата D-глюкозы (I), т. пл. 152—154°, $[\alpha]_D^{20} +33,8^\circ$ (с 2,5; хлороформ) [5]) в хлорбензоле кипятили в присутствии 0,003 г

перхлората 2,6-лутидиния; реакцию проводили в аппарате Сокслета, в экстракционную часть которого помещали 25 г молекулярных сита 4А. Через 3 ч реакцию смесь охлаждали до 18—20°, молекулярные сита отделяли, промывали хлороформом, объединенные фильтраты упаривали и сушили 1 ч при 20°/1 мм. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в градиентной системе бензол—CHCl₃, получали: 1) 1-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (III). Выход 0,16 г [28,4% на прореагировавший тетрабензиловый эфир (II)], т. пл. 131—132° (из метанола), [α]_D²⁰ -6,0°, [α]_{511,3}²⁰ -7,4°, [α]_{427,5}²⁰ -15,0°, [α]₃₇₃²⁰ -23,0°, [α]₃₂₉²⁰ -31,3° (с 0,37; CHCl₃), R_f 0,49 (B). ИК-спектр (см⁻¹): 3560, 3500 (ОН), 3080, 3065, 3020, 1600, 1500 (ароматич. =CH, C=C бензольных колец), 1745 (C=O), 900 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,56 м. д. (1-Н моносахарида, J_{1,2} = 5,6 Гц); 2) 3-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (IV). Выход 0,24 г (42,5%), т. пл. 177—179° (из метанола), [α]_D²⁰ -2,2°, [α]_{517,3}²⁰ -3,2°, [α]_{427,5}²⁰ -6,5°, [α]₃₇₃²⁰ -11,3°, [α]₃₂₉²⁰ -12,0° (с 1,48; CHCl₃), R_f 0,33 (B). ИК-спектр (см⁻¹): 3560, 3500 (ОН), 3080, 3065, 3020, 1600, 1500 (ароматич. =CH, C=C), 1745, 1725 (C=O), 900 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,56 м. д. (1-Н моносахарида, J_{1,2} = 5,6 Гц).

В реакционной массе с помощью ТСХ в системе Б при сравнении с ведомыми образцами идентифицировали также *трет*-бутилгликозиды ацетилированной D-глюкозы [5], изомерные глюкозидам (III) и (IV) ортоэфиры [14], 1(3)-О-ацетил-3(1),4(6),5,6,(4)-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит [13]. Кроме того, находили ряд более полярных веществ — предположительно продукты частичного дезацетилирования глюкозидов (III) и (IV) [1].

*3,4,5,6-Тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (V)*. 0,16 г глюкозида (III) кипятили 2,5 ч в 30 мл 0,5 н. HCl в метаноле, по охлаждении реакцию массу обрабатывали амберлитом IRA-400 (ОН-форма), смолу отфильтровывали, промывали CHCl₃. Объединенные фильтраты сушили Na₂SO₄, упаривали, остаток кристаллизовали из метанола, получали 3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (V). Выход 0,05 г (51%), т. пл. 141—142,5° (из метанола), [α]_D²⁰ -24,3° (с 1,4; CHCl₃) (лит. данные [15]: т. пл. 141—143°, [α]_D²⁰ -24,3° (с 1,34; CHCl₃)), R_f 0,5 (Г).

*1,4,5,6-Тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (VI)*. Из 0,24 г глюкозида (IV) получали, как описано выше, тетрабензиловый эфир (VI). Выход 0,078 г (55,5%), т. пл. 140—141,5° (из метанола), [α]_D²⁰ +25,1° (с 0,22; CHCl₃) (лит. данные [15]: т. пл. 140—142°, [α]_D²⁰ +25,0° (с 0,18; CHCl₃)), R_f 0,5 (Г).

2,3,4,5-Тетра-О-бензил-L-идит (VIII). К раствору 0,13 г 3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозита (V) в 5 мл смеси диоксан — вода (2 : 1) добавляли 0,35 г NaIO₄ и перемешивали в темноте 48 ч при 20°. Контроль за ходом реакции ТСХ в системе Б: тетрабензиловый эфир (V) имеет R_f 0,4, у диальдегида (VII) R_f 0,75. Затем в реакционную массу добавляли 2 г NaBH₄ в 15 мл смеси диоксан — вода (2 : 1), перемешивали 24 ч при 20°, после чего смесь экстрагировали CHCl₃, экстракт сушили Na₂SO₄, упаривали, получали 2,3,4,5-тетра-О-бензил-L-идит (VIII). Выход 0,12 г (81%), масло, [α]_D²⁰ +19,3° (с 0,4; CHCl₃), R_f 0,45 (B). ИК-спектр (см⁻¹): 3400 (ОН), 3090, 3060, 3030, 1500 (ароматич. =CH, C=C).

L-Идит (IX). 0,08 г диола (VIII) в 5 мл диоксана гидрировали над палладиевой чернью в течение 6 ч. Катализатор отфильтровывали, промывали диоксаном, водой, фильтрат упаривали. Остаток кристаллизовали из этанола, получали L-идит (IX). Выход 0,022 г (79,6%), т. пл. 73—74°, [α]_D²⁰ +3,43° (с 0,5; вода) (лит. данные [8]: т. пл. 73,5°, [α]_D²⁰ +3,53°, R_f 0,3 (Д)).

*2-О-Метил-3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (XV)*. К раствору 0,2 г глюкозида (III) в 2 мл бензола добавляли 1 мл CH₃I и 1 г порошкообразного KOH, смесь кипятили при перемешивании 12 ч, охлажденную ре-

акционную массу разбавляли водой, экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток кипятили 2 ч с 30 мл 1 н. HCl в метаноле, обрабатывали амберлигом IR-45 (OH^- -форма), смолу отделяли, фильтрат сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток очищали препаративной ТСХ в системе Б, получали 2-О-метил-3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (XV). Выход 0,052 г (29,2%), т. пл. 137—137,5° (из гексана), $[\alpha]_D^{20} -68,4^\circ$ (с 0,2; CHCl_3), (лит. данные [15]: т. пл. 137—138°, $[\alpha]_D^{20} -69,4^\circ$ (с 0,18; CHCl_3)), R_f 0,8 (Б).

2-О-Метил-1,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозит (XXI) получали из 0,2 г глюкозида (IV), как описано в предыдущей методике. Выход 0,056 г (31,4%), т. пл. 136—137° (из гексана), $[\alpha]_D^{20} +68,2^\circ$ (с 0,46; CHCl_3), R_f 0,8 (Б).

1-О-(2',3',4',6'-Тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*sn*-миоинозит (XIII). 0,5 г глюкозида (III) в 30 мл этанола гидрировали над палладиевой чернью до окончания поглощения H_2 (5 ч), катализатор отделяли, промывали спиртом, фильтрат упаривали. К полученному 1-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-*sn*-миоинозиту (XI) добавляли 3 мл метанола и 0,6 мл раствора CH_3ONa (приготовленного из 0,5 г Na и 100 мл метанола), выдерживали 16 ч при 0°, осадок отделяли, промывали метанолом, фильтрат упаривали. Остаток [1-О- β -D-глюкопиранозил-*sn*-миоинозит (XII)] сушили при 20°/1 мм, растворяли в 2 мл пиридина и обрабатывали 1 мл As_2O_3 72 ч при 20°. Реакционную массу выливали в мелко раздробленный лед, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили при 20°/1 мм, получали наонацетат (XIII). Выход 0,21 г (55%), т. пл. 218—221° (из водного этанола), $[\alpha]_D^{20} -17,1^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} -24,9^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} -34,3^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} -48,6^\circ$, $[\alpha]_{329}^{20} -74,9^\circ$ (с 0,35; CHCl_3), R_f 0,28 (А). ИК-спектр (cm^{-1}): 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 1220 ($\text{C}-\text{O}$ в ацетатах), 910 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,52 м. д., $J_{1,2} = 5,6$ Гц (1-Н моносахарида).

3-О-(2',3',4',6'-Тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-1,2,4,5,6-пента-О-ацетил-*sn*-миоинозит (XIX). Из 0,5 г соединения (IV) по приведенной выше методике получали наонацетат (XIX). Выход 0,22 г (57,8%), т. пл. 215—216° (из 50% этанола), $[\alpha]_D^{20} -4,4^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} -5,6^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} -6,25^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} -7,5^\circ$, $[\alpha]_{329}^{20} -9,4^\circ$ (с 0,32; CHCl_3), R_f 0,28 (А), ИК-спектр (cm^{-1}): 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 1220 ($\text{C}-\text{O}$ в ацетатах), 905 (пиранозное кольцо). В спектре ЯМР дублет 4,55 м. д., $J_{1,2} = 5,6$ Гц (1-Н моносахарида).

Триметилсилильные производные О- β -D-глюкопиранозил-*sn*-миоинозитов (XIV), (XX). Для силилирования использовали как хроматографически гомогенные фракции глюкозидов (III) и (IV), выделенные из реакционной смеси реакции гликозилирования, так и индивидуальные гликозиды (III) и (IV), полученные кристаллизацией этих фракций. Каждый из глюкозидов (III), (IV) гидрировали над палладиевой чернью, дезацетилировали, как описано при получении соединений (XII), (XIX), далее по методу [16] получали триметилсилильные производные (XIV), (XX), R_f 0,7 (А).

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанов А. Е., Швец В. И., Евстигнеева Р. П. (1976) Биоорган. химия, 2, 1618—1626.
2. Klyashchitskii B. A., Shvets V. I., Preobrazhenskii N. A. (1969) Chem. and Phys. Lipids, 3, 394—400.
3. Швец В. И., Евстигнеева Р. П. (1972) Ж. орган. химии, 8, 1550—1552.
4. Kochetkov N. K., Khorlin A. Ya., Bochkov A. F. (1967) Tetrahedron, 23, 693—707.
5. Бочков А. Ф., Соколовская Т. А., Кочетков И. А. (1968) Изв. АН СССР. Сер. хим., 7, 1570—1575.
6. Shvets V. I., Klyashchitskii B. A., Stepanov A. E., Evstigneeva R. P. (1973) Tetrahedron, 29, 331—340.
7. Stroh H. H. (1958) Chem. Ber., 91, 2645—2656.
8. Bertrand G. (1905) Bull. chim. France, 33, 264—265.
9. Швец В. И. (1974) Успехи биол. химии, 15, 166—194.

10. Бочков А. Ф., Бетанели В. И., Кочетков Н. К. (1974) Изв. АН СССР. Сер. хим., 1379—1381.
11. Каплун А. П., Калугин В. Е., Швец В. И., Евстигнеева Р. П. (1975) Биоорг. химия, 1, 1684—1685.
12. 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.
13. Angyal S., Tate M. (1965) J. Chem. Soc., 6949—6958.
14. Кляццкий Б. А., Степанов А. Е., Швец В. И., Евстигнеева Р. П., Преображенский Н. А. (1971) Ж. орган. химии, 7, 487—491.
15. Кляццкий Б. А., Страхова Г. Д., Швец В. И., Соколов С. Д., Преображенский Н. А. (1970) Ж. общ. химии, 40, 236—242.
26. 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.
XXI. RESOLUTION OF RACEMIC 1(3), 4(6), 5, 6(4)-TETRA-O-BENZYL-*sn*-
MYOINOSITOL VIA DIASTEREOMERIC GLUCOSIDES**

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

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

A method is proposed which affords a resolution of asymmetrically substituted myoinositol derivatives via their diastereomeric glucosides. The method is based on the glycosylation reaction of racemic myoinositol mixtures with *D*-glucose alkylorthoacetates followed by chromatographic separation of diastereomeric β -*D*-glucopyranosylmyoinositols and isolation of enantiomers recovered thereof by acid hydrolysis.