



УДК 547.527'232'568.1 : 542.94

СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АСИММЕТРИЧНО
ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНОЗИТОВ*Гусев В. Д., Митрофанова Т. К., Толкачев О. Н.,
Евстигнева Р. И.**Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова*

Осуществлен синтез 1*L*-нитро-1-дезоксид-4,5-ди-*O*-бензилциллонозита и 1*L*-нитро-1-дезоксид-4,5-ди-*O*-бензилмиоинозита и на их основе — *сцилло*- и *мио*-инозаминов. Показана принципиальная возможность получения оптически активных производных инозитов и инозаминов природной конфигурации на основе глюкозы.

В связи с большим распространением биологически активных производных миоинозита в природе и относительно малой доступностью их в индивидуальном состоянии синтетическое получение таких соединений приобретает большое значение для биологических и биохимических исследований. Необходимым этапом в поисках доступных методов получения природных соединений является решение проблемы синтеза оптически активных производных миоинозита различного строения. Настоящая работа посвящена изучению стереоспецифического синтеза оптически активных производных миоинозита из *D*-глюкозы с использованием внутримолекулярной циклизации замещенных 6-нитро-6-дезоксигексоз.

В качестве исходных соединений нами были использованы описанные ранее метил-2,3-ди-*O*-бензил-6-нитро-6-дезоксид-*D*-глюко (и *L*-идо-)1,4-фуранозиды (Ia, б), (II) [1] (см. схему).

Кислотный гидролиз аномерных фуранозидов (Ia, б) осуществлялся водно-ацетоновым раствором *n*-толуолсульфокислоты, так как минеральные кислоты приводят к образованию значительных количеств побочных продуктов. Необходимо отметить большую устойчивость β-аномера по сравнению с α-аномером. Полученная в результате 2,3-ди-*O*-бензил-6-нитро-6-дезоксид-*D*-глюкоза (III) имеет в ИК-спектре полосу поглощения при 3580 см⁻¹, связанную с валентными колебаниями гидроксильных групп, и два пика при 1360 и 1555 см⁻¹ (NO₂-группа). Смещение полосы поглощения гидроксильных групп в сторону более высоких частот по сравнению с исходными метил-*D*-глюкофуранозидами (Ia, б), а также очевидное преобладание α-аномера в растворах гексозы (III) позволяет предположить существование данного соединения в пиранозной форме.

В результате внутримолекулярной циклизации нитродезоксид-*D*-глюкозы теоретически возможно образование восьми изомеров. Нами подобраны условия, при которых реакция протекает с высокой степенью стереоспецифичности. При проведении циклизации соединения (III) в 80%-ном этиловом спирте в присутствии эквивалентного количества карбоната натрия образуется, как и ожидалось, лишь два термодинамически наиболее

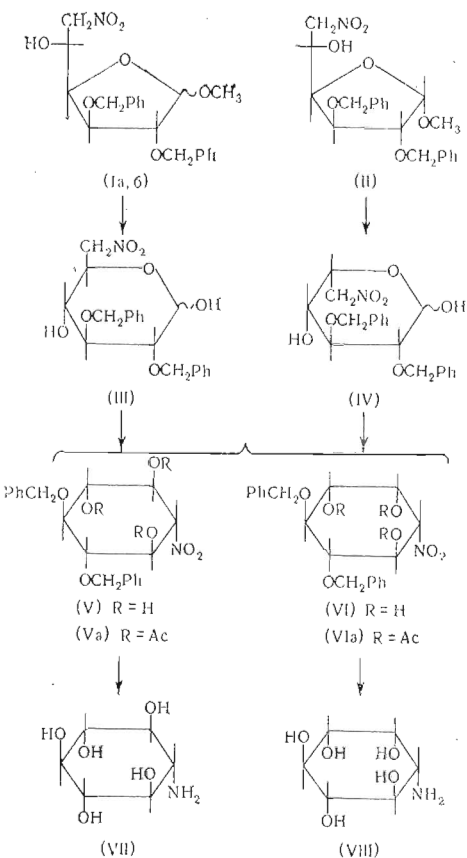
стабильных *сцилло*- и *мио*-изомера (V) и (VI) в качестве главных продуктов реакции с выходами соответственно 25,8 и 51,6%, считая на соединение (III). Два других изомера обнаружены в следовых количествах. При использовании в качестве катализаторов сильных оснований, например, гидрата окиси натрия или метилата натрия, а также при проведении циклизации в безводных растворителях реакция сопровождается побочными процессами. С близкими выходами эти же соединения образуются при внутримолекулярной циклизации 2,3-ди-*O*-бензил-6-нитро-6-дезоксидозы (IV). Изомерные нитродезоксиинозиты (V) и (VI) были разделены препаративной ТСХ на силикагеле, импрегнированном борной кислотой.

Высокая стереоспецифичность внутримолекулярной циклизации нитродезоксигексоз (III) и (IV), становится понятной при рассмотрении следующих факторов: во-первых, в аналогичных процессах преимущественно образуются соединения с экваториальной ориентацией нитрогруппы [2, 3]; во-вторых, возможность аксиального положения гидроксильной группы, возникающей при взаимодействии альдегидной и нитрометиленовой групп, практически исключена из-за стерических препятствий, обусловленных наличием объемистых экваториальных заместителей при соседних углеродных атомах. Это хорошо согласуется с молекулярными моделями всех теоретически возможных нитродезоксиинозитов.

Стереоселективно протекают также процессы щелочной изомеризации соединений (V) и (VI). Нами доказано, что обработка водно-спиртового раствора *сцилло*-изомера эквивалентным количеством карбоната натрия приводит к смеси обоих нитродезоксиинозитов (V) и (VI). Аналогичные результаты дает изомеризация *мио*-изомера. Другие нитродезоксиинозиты или 6-нитро-6-дезоксигексозы в реакционной смеси не обнаружены. Очевидно, реакция изомеризации указанных соединений протекает по механизму, предложенному Лихтенгалером для незамещенных нитродезоксиинозитов [2]. Предположение ряда авторов [4, 5] о том, что изомеризация подобных соединений проходит по механизму, обратному реакции Генри, с промежуточным раскрытием цикла, является, по-видимому, ошибочным, так как в этом случае следовало ожидать появления в реакционной смеси соответствующих нитродезоксигексоз.

Идеичность продуктов внутримолекулярной циклизации нитродезоксигексоз (III) и (IV), а также высокая стереоспецифичность процесса изомеризации соединений (V) и (VI) позволяет предположить для полученных изомеров структуры 1*L*-нитро-1-дезоксидозы (V) и 1*L*-нитро-1-дезоксидозы (VI). Строение их было подтверждено спектральными методами и химической корреляцией.

ИК-спектр *мио*-производного (VI) характеризуется наличием полос поглощения при 3550, 3470 и 3210 см⁻¹, обусловленных валентными колеба-



ниями гидроксильных групп, участвующих в образовании трех типов внутримолекулярных водородных связей, и полос при 1550 и 1340 см^{-1} (нитрогруппа). Присутствие в спектре полосы поглощения при 3210 см^{-1} указывает на существование в этом соединении сильной внутримолекулярной водородной связи типа хелатной между нитрогруппой и аксиальной гидроксильной группой при $\text{C}_{(2)}$, что подтверждается также сдвигом в сторону более низких частот полосы поглощения, соответствующей симметричным деформационным колебаниям нитрогруппы. Это обстоятельство, очевидно, увеличивает термодинамическую стабильность *мио*-изомера до такой степени, что делает возможным его преобладание в реакционной смеси.

В ИК-спектре *цилло*-производного (V) имеются полосы поглощения при 3570 см^{-1} (гидроксильные группы), 1555 и 1360 см^{-1} (нитрогруппа).

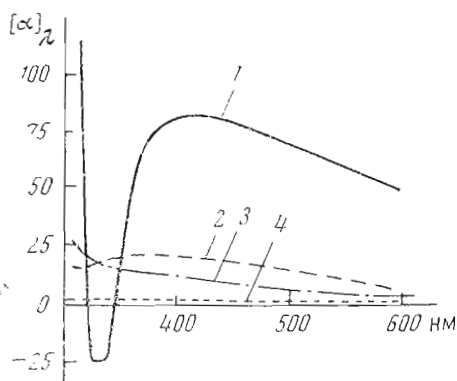


Рис. 1. Кривые ДОВ: 1 — 1*L*-нитро-1-дезоксид-4,5-ди-*O*-бензилмиоинозит (VI); 2 — 1*L*-нитро-1-дезоксид-4,5-ди-*O*-бензилциллоинозит (V); 3 — 1-амино-1-дезоксимиоинозит (VIII); 4 — 1-амино-1-дезоксидциллоинозит (VII)

Эти данные хорошо согласуются с его структурой, так как для всех остальных изомеров следует ожидать сильных внутримолекулярных водородных связей.

Кривая ДОВ нитродезоксидциллоинозита (V) (рис. 1, кривая 2) имеет плавный вид, в то время как кривая ДОВ *мио*-изомера (VI) (рис. 1, кривая 1) характеризуется эффектом Коттона. Это обстоятельство, а также идентичность УФ-спектров данных соединений позволяет сделать вывод о вкладе нитрогруппы в оптическое вращение изомеров только в случае *мио*-производного.

В спектре ЯМР триацетата *мио*-изомера (VIa) (рис. 2, спектр б) наблюдается однопротонный дублет при 6,19 м. д. (J 3,5 Гц) геминального к ацетоксигруппе протона с экваториальной ориентацией, а также трехпротонный синглет аксиальной ацетоксигруппы при 2,17 м. д. [2, 6], которые отсутствуют в спектре *цилло*-изомера (Va) (см. рис. 2, спектр а), что соответствует ожидаемым структурам этих соединений.

Конфигурация синтезированных нитродезоксиинозитов (V) и (VI) подтверждена также каталитическим гидрированием последних в известные 1-амино-1-дезоксидциллоинозит (VII) и 1*L*-амино-1-дезоксимиоинозит (VIII) (см. рис. 1, кривые 3, 4). С целью предотвращения изомеризации соединений (V) и (VI), которая могла быть вызвана образующимися основаниями, гидрогенолиз проводили в присутствии двух эквивалентов соляной кислоты.

Таким образом, впервые разработан стереоспецифический синтез из *D*-глюкозы оптически активных асимметрично замещенных производных инозитов, в частности 1*L*-нитро-1-дезоксид-4,5-ди-*O*-бензилциллоинозита (V) и 1*L*-нитро-1-дезоксид-4,5-ди-*O*-бензилмиоинозита (VI), которые могут быть использованы в качестве исходных веществ при получении инозитсодержащих природных соединений (инозитфосфатидов, антибиотиков и др.).

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений снимали на спектрофотометре «Perkin-Elmer» (США), спектры ЯМР — на приборе «Varian» HA-100D (США), кривые ДОВ — на приборе А1-СПУ-МОИ. Разделение соединений осуществляли в тонком слое силикагеля «Woelm DC», импрегнированного

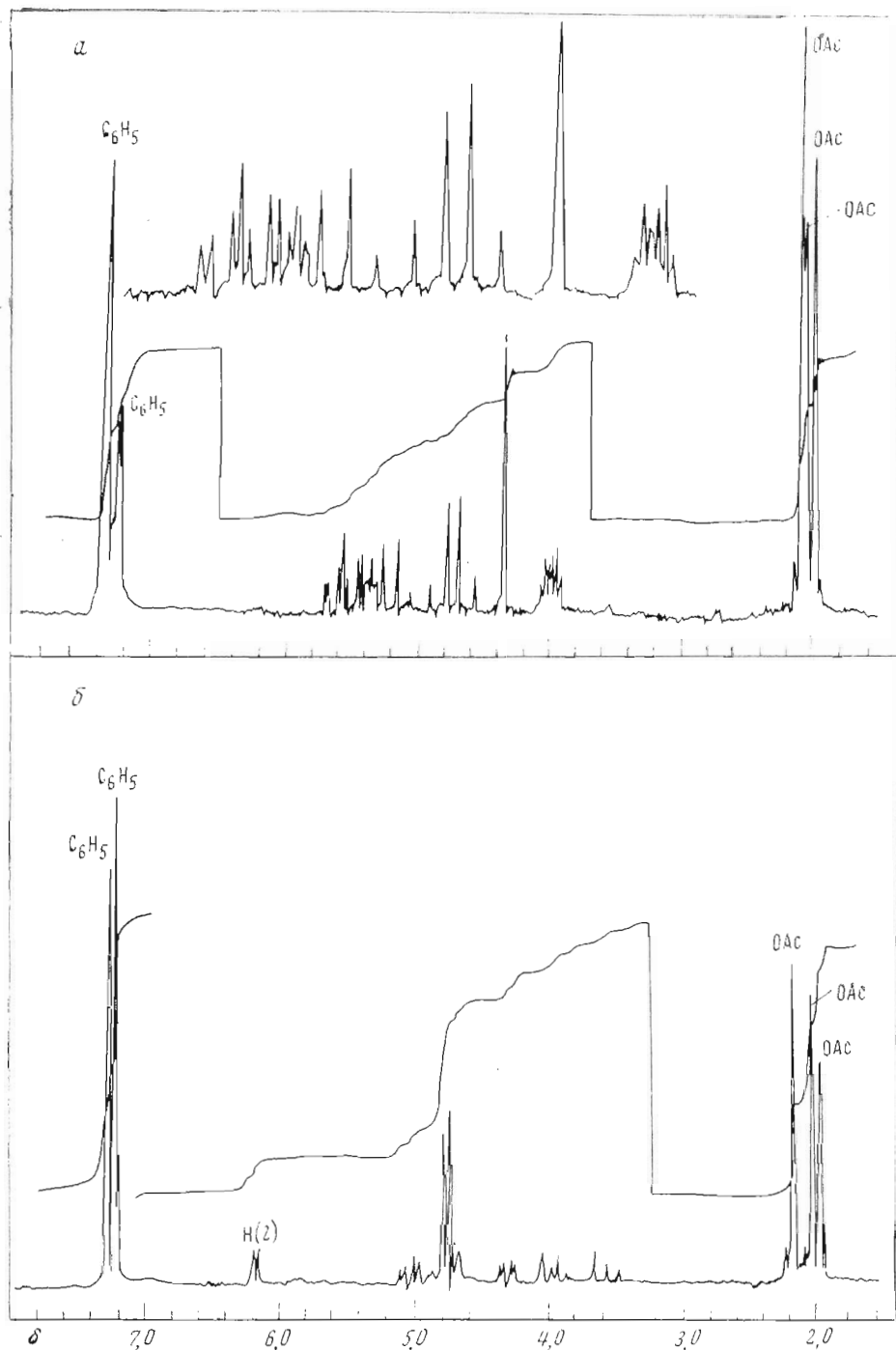


Рис. 2. Спектры ПМР (CCl₄): а — 1L-нитро-1-деокси-4,5-ди-О-бензил-2,3,6-три-О-ацетилспиропиранозит (Va); б — 1L-нитро-1-деокси-4,5-ди-О-бензил-2,3,6-три-О-ацетилспиропиранозит (VIa)

борной кислотой (30 : 1), в системе бензол — ацетон, 7 : 3 (А). Хроматографический контроль — на силикагеле КСК в системах: бензол — ацетон, 15 : 1 (Б), гексан — эфир, 2 : 3 (В). Обнаружение проводили опрыскиванием серной кислотой с прокаливанием, а на импрегнированных пластинках — в УФ-свете. Нисходящую хроматографию инозаминов на бумаге

ватман 4 проводили в системе пиридин — этилацетат — вода — уксусная кислота, 5 : 5 : 3 : 1 (Г), обнаружение — нингидрином. Хроматографическая подвижность при БХ дается по отношению к длине пробега глюкозамина ($R_{\text{ГЛЮСН}}$). Для всех вновь синтезированных соединений данные элементного анализа совпадают с вычисленными величинами.

2,3-Ди-О-бензил-6-нитро-6-дезоксид-Д-глюкоза (III). а) К раствору 0,9 г метил-2,3-ди-О-бензил-6-нитро-6-дезоксид- α -D-глюкофуранозид в 75 мл 66%-ного водного ацетона прибавляли 2,5 г *n*-толуолсульфокислоты, реакционную смесь перемешивали 24 ч при 60°, охлаждали до 20° и концентрировали в вакууме до объема 20—25 мл. Органический слой экстрагировали 100 мл эфира, промывали водой до pH 7 и сушили безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали 0,86 г сиропообразного остатка, хроматографией которого на колонке с 25 г кремневой кислоты (петролейный эфир — эфир, 4 : 1, 3 : 1, 13 : 7; соответственно 150, 250 и 200 мл) выделяли 0,69 г (79,2%) сиропообразного соединения состава $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7$. $[\alpha]_D^{20} + 40,7^\circ \rightarrow +37,6^\circ$ (24 ч, *c* 0,50, CHCl_3), R_f 0,35 (B). ИК-спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3580, 1555 и 1360.

б) К раствору 0,50 г метил-2,3-ди-О-бензил-6-нитро-6-дезоксид- β -D-глюкофуранозид в 40 мл 66%-ного водного ацетона прибавляли 2,0 г *n*-толуолсульфокислоты, реакционную массу перемешивали 40 ч при 60° и далее обрабатывали аналогично методике а. Выход соединения (III) 0,32 г (72,6%), $[\alpha]_D^{20} + 41,0^\circ \rightarrow +37,7^\circ$ (24 ч, *c* 0,50, CHCl_3), R_f 0,35 (B).

1L-нитро-1-дезоксид-4,5-ди-О-бензилциллоинозит (V) и *1L-нитро-1-дезоксид-4,5-ди-О-бензилмиоинозит (VI)*. а) К раствору 0,50 г производного (III) в 50 мл 96%-ного этилового спирта прибавляли в течение 20 мин раствор 0,08 г Na_2CO_3 в 10 мл воды, реакционную смесь перемешивали 5 ч при 20°, затем нейтрализовали до pH 7 смолы КУ-2 (H^+) и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме (не выше 20°), остаток перекристаллизовывали из 30 мл сухого бензола и получали 0,42 г (84,0%) смеси нитродезоксидинозитов. Препаративной ТСХ в системе А из 0,39 г смеси изомеров выделили 0,12 г (25,8%) *цилло*-изомера (V) и 0,24 г (51,6%) *мио*-изомера (VI).

Соединение (VI) имеет т. пл. 146,5—149° (разложение, из бензола), $[\alpha]_D^{20} + 50,0^\circ$, $[\alpha]_{549}^{20} + 57,3^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 62,7^\circ$, $[\alpha]_{467}^{20} + 74,0^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 79,5^\circ$, $[\alpha]_{397}^{20} + 72,7^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} + 30,0^\circ$, $[\alpha]_{354}^{20} + 28,2^\circ$, $[\alpha]_{336,5}^{20} + 4,5^\circ$, $[\alpha]_{322,5}^{20} - 121,4^\circ$ (*c* 0,44, метанол), R_f 0,42 (система А). ИК-спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3550, 3470, 3210, 1555 и 1340.

Соединение (V) имеет т. пл. 159,5—162° (разложение, из бензола), $[\alpha]_D^{20} + 8,2^\circ$, $[\alpha]_{549}^{20} + 13^\circ$, $[\alpha]_{517,3}^{20} + 17,5^\circ$, $[\alpha]_{467}^{20} + 20,5^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} + 23,5^\circ$, $[\alpha]_{397}^{20} + 25,0^\circ$, $[\alpha]_{354}^{20} + 20,5^\circ$, $[\alpha]_{336,5}^{20} + 17,0^\circ$, $[\alpha]_{322,5}^{20} + 17,0^\circ$ (*c* 0,40, метанол), R_f 0,53 (A). ИК-спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3570, 1555 и 1360.

б) К раствору 0,23 г соединения (I) в 20 мл 66%-ного водного ацетона прибавляли 0,6 г *n*-толуолсульфокислоты, перемешивали 24 ч при 60°, охлаждали до 20° и концентрировали в вакууме до объема 6—7 мл. Органический слой обрабатывали 30 мл эфира, промывали водой до pH 7, к остатку (0,21 г) приливали 20 мл 96%-ного этанола, затем прибавляли при перемешивании раствор 0,03 г Na_2CO_3 в 5 мл воды. Далее обрабатывали аналогично методике а и получали 0,053 г (23,9%) *цилло*-изомера (V).

Изомеризация нитродезоксидинозитов (V) и (VI). а) Раствор 55,0 мг соединения (V) и 8,0 мг Na_2CO_3 в 8 мл 80%-ного этанола перемешивали 2 ч при 20°, затем нейтрализовали катионитом КУ-2 (H^+) и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме (не выше 20°), из остатка препаративной ТСХ в системе А выделяли 19 мг (34,5%) соединения (V) и 30 мг (54,5%) соединения (VI).

б) Аналогично при взаимодействии 50,0 мг соединения (VI) с 8,0 мг карбоната натрия в 8 мл 80%-ного этанола получали 14 мг (28,0%) соединения (V) и 29 мг (58,5%) соединения (VI).

1L-нитро-1-дезоксидеокси-2,3,6-три-О-ацетил-4,5-ди-О-бензилциллоинозит (Va). К раствору 3 мг свежеплавленного $ZnCl_2$ в 1 мл уксусного ангидрида прибавляли 15 мг соединения (V), смесь перемешивали 1 ч при 20° и выдерживали 1 ч при 70°. Охлажденный раствор перемешивали 30 мин с 10 мл ледяной воды и экстрагировали 20 мл $CHCl_3$. Экстракт промывали водой до pH 7, сушили безводным Na_2SO_4 и после удаления растворителя получали сиропообразный остаток, из которого препаративной ТСХ (система В) выделяли 13 мг (65,4%) триацетильного производного (Va) в виде сиропообразного вещества с R_f 0,48 (система В). ИК-спектр (пленка, cm^{-1}): 1735 ($OCOCH_3$), 1555 и 1377 (NO_2).

1L-нитро-1-дезоксидеокси-2,3,6-три-О-ацетил-4,5-ди-О-бензилмиоинозит (VIa). При взаимодействии 20 мг соединения (VI) с 1 мл уксусного ангидрида в присутствии 3 мг свежеплавленного $ZnCl_2$, как описано в предыдущем эксперименте, получали 15 мг сиропообразного вещества с R_f 0,43 (система В). ИК-спектр (пленка, cm^{-1}): 1731 ($OCOCH_3$), 1555 и 1380 (NO_2).

1-Амино-1-дезоксидеоксициллоинозит (VII). Суспензию 30 мг хлористого палладия в 9 мл 80%-ного метанола гидрировали 1 ч при атмосферном давлении, затем прибавляли 60 мг соединения (V) и продолжали гидрирование до прекращения поглощения водорода (30 ч). Катализатор отфильтровывали и промывали 5 мл 80%-ного метанола. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме, к остатку приливали 4 мл метанола и вновь упаривали. Остаток перекристаллизовывали из 1 мл безводного этанола. Выход хлоргидрата соединения (VII) 31,5 мг (95,1%), т. пл. 302° (разложение) (по данным работ [2,7], т. пл. 300° [7]), оптически неактивен.

Раствор 25 мг хлоргидрата соединения (VII) в 2 мл воды перемешивали 20 мин с 0,3 г анионита амберлит IRA-400 (HO^-), смолу отделяли и промывали 2 мл 50%-ного этанола. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме (8 мм), сиропообразный остаток кристаллизовали из 0,5 мл 96%-ного этанола и сушили при 50—60° (0,5 мм). Выход основания (VII) 14,6 мг (70,2%), т. пл. 279° (разложение), R_{GlcN} 0,51 (Г). По данным работы [2], т. пл. 278°, R_{GlcN} 0,51.

1L-амино-1-дезоксидеоксимиоинозит (VIII). 90 мг соединения (VI) гидрировали как описано выше и получали 46,5 мг (93,2%) хлоргидрата соединения (VIII), т. пл. 270° (разложение). (По данным работы [2], т. пл. 270°).

Из 30 мг хлоргидрата соединения (VIII) получали, как описано выше для *цилло*-изомера, 18,2 мг (73,2%) свободного миоинозамина (VIII), т. пл. 202—206° (разложение), R_{GlcN} 0,49 (по данным работ [2, 8], т. пл. 200—205°, разложение, R_{GlcN} 0,49 [8]). $[\alpha]_D^{20} +3,7^\circ$, $[\alpha]_{549}^{20} +5,7^\circ$, $[\alpha]_{517}^{20} +8,2^\circ$, $[\alpha]_{487}^{20} +11,3^\circ$, $[\alpha]_{427,5}^{20} +12,8^\circ$, $[\alpha]_{397}^{20} +14,5^\circ$, $[\alpha]_{373}^{20} +17,0^\circ$, $[\alpha]_{354}^{20} +19,6^\circ$ (с 0,32, вода).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев В. Д., Митрофанова Т. К., Толкачев О. Н., Евстигнеева Р. П. (1972) Химия природн. соедин., 8—12.
2. Lichtenthaler F. W. (1964) Chem. Ber., 94, 3071—3085; (1964) Angew. Chem., 76, 84—97.
3. Hasegawa A., Sable H. Z. (1968) J. Org. Chem., 33, 1604—1612.
4. Groscheintz J. M., Fischer H. O. L. (1948) J. Amer. Chem. Soc., 70, 1476—1479.
5. Baer H. H., Rank W. (1974) Can. J. Chem., 49, 3197—3202.
6. Lichtenthaler F. W., Emig P. (1968) Carbohydr. Res., 7, 124—137.
7. Posternak T. (1950) Helv. chim. acta, 33, 1601—1605.
8. Angyal S. J., Anderson L. (1959) Advances. Carbohydr. Chem., 14, 207—219.

Поступила в редакцию *
19.XI.1974

* Статья из портфеля редакции «Журнал общей химии»; дата поступления — 14.X.1974 г.

THE SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE
ASYMMETRICALLY SUBSTITUTED INOSITOL DERIVATIVES

GUSEV V. D., MITROFANOVA T. K., TOLKACHEV O. N.,
EVSTIGNEEVA R. P.

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

The synthesis of 1*L*-nitro-deoxy-1,5-di-*O*-benzyl-scilloinositol and 1*L*-nitro-1-deoxy-1,5-di-*O*-benzyl-myoinositol was carried out. The above compounds were used as intermediates to obtain scillo- and myoinositol derivatives. A possible synthetic route was suggested which involves the preparation of inositol and inosamine derivatives of natural configuration from glucose.
