



УДК 547.593.261

ИЗОМЕРИЗАЦИЯ И ДРУГИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
*мио*-ИНОЗИТА

Шевченко В. П., Розынов Б. В., Молотковский Ю. Г.

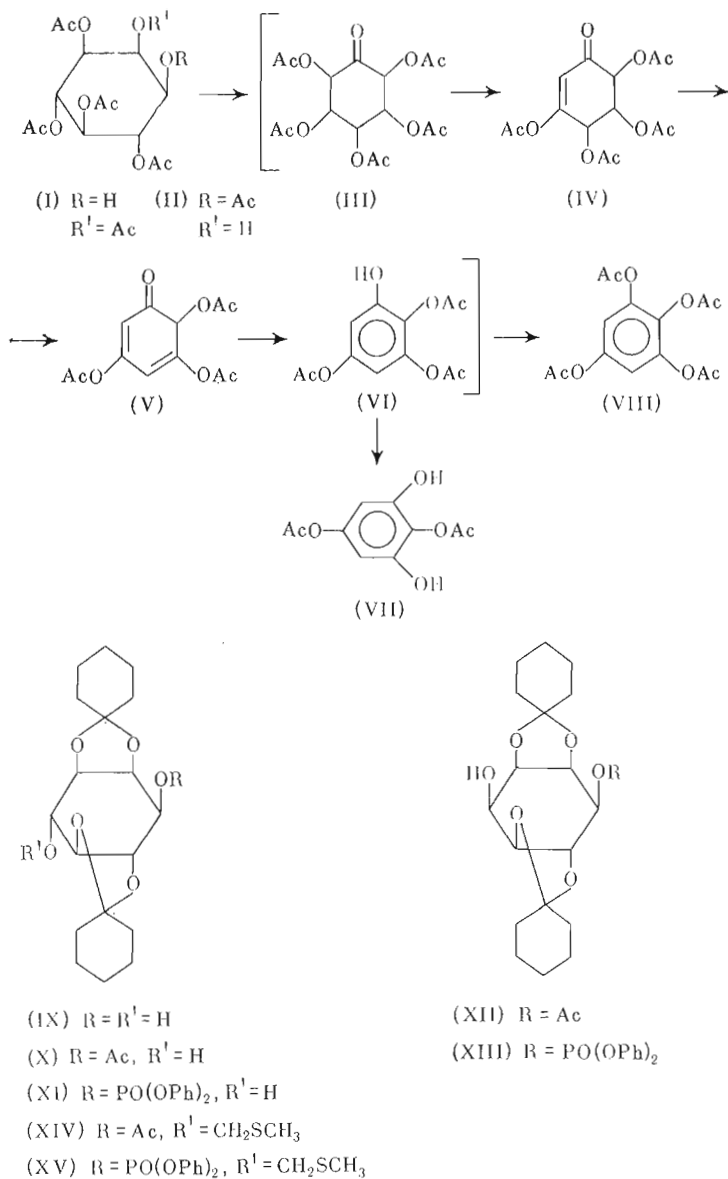
Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва

Окисление 1,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*мио*-инозита и *rac*-1,2,4,5,6-пента-О-ацетил-*мио*-инозита системой диметилсульфоксид — уксусный ангидрид и обработка основаниями приводят главным образом к 2,5-диацетокси-1,3-диоксибевозолу. Из *rac*-1,2; 4,5-ди-О-циклогексалиден-3-О-дифенилфосфорил-*мио*-инозита окислением системой диметилсульфоксид — уксусный ангидрид с последующим восстановлением продуктов реакции боргидридом натрия получен *rac*-2,3; 5,6-ди-О-циклогексалиден-1-О-дифенилфосфорил-*эпи*-инозит.

В природе обнаружены все изомеры инозита, кроме *цис*-инозита [1—5], однако препаративное выделение их, кроме *мио*- и *хиро*-инозита, из природных источников нецелесообразно, так как содержание циклитов там крайне незначительно. Важнейший препаративный метод получения изомерных инозитов в настоящее время — изомеризация доступного *мио*-инозита [6—14].

Есть два основных пути такой изомеризации: нуклеофильное замещение [6—8] и окисление-восстановление [9—14] свободных оксигрупп производных *мио*-инозита. Осуществляя синтез фосфатидил-*цилло*-инозита, мы провели изомеризацию 1,4,5,6-тетра-О-бензил-3-О-бензоил-*мио*-инозита в соответствующее производное *цилло*-инозита путем окисления свободной 2-оксигруппы хромовым ангидридом и последующего боргидридного восстановления образовавшегося кетона [15]. Однако полученное производное *цилло*-инозита могло служить только для синтеза насыщенного фосфатидил-*цилло*-инозита.

Разрабатывая пути синтеза ненасыщенных изомерных фосфатидил-инозитов, мы в качестве исходных соединений избрали *rac*-1,2,4,5,6-пента-О-ацетил-*мио*-инозит (I) [16] и 1,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*мио*-инозит (II) [17]. Окисление проводили широко применяемым в химии сахаров методом с помощью диметилсульфоксида в присутствии уксусного ангидрида (20°, 48 ч). Известно, что этот метод дает хорошие результаты, особенно в случае пространственно затрудненных спиртов [18, 19]. При окислении 1,3,4,5,6-пента-О-ацетил-*мио*-инозита (II) была получена смесь весьма нестойких веществ, менее полярных при ТСХ на силикагеле (система хлороформ—этилацетат, 2 : 1), чем исходный пентаацетат (II); они образуют на пластинке вытянутое пятно, хорошо обнаруживающееся динитрофенилгидразином и перманганатом калия в кислой среде. Попытки разделить эту смесь на компоненты были неудачными из-за сильного их осмоления, поэтому после окисления пентаацетата (II) и лиофилизации



реакционной смеси продукты реакции восстановили избытком боргидрида натрия во влажном диметилформамиде (1 ч при 5°). Основными компонентами полученной смеси продуктов, выделенными хроматографией на силикагеле в градиентной системе бензол — этилацетат, оказались 2,5-диацетокси-1,3-диоксибензол (VII) и 1,2,3,5-тетраацетоксибензол (VIII) (выходы 23 и 13% соответственно), другие продукты реакции присутствовали в незначительных количествах, и мы их не исследовали. 2,5-Диацетокси-1,3-диоксибензол (VII) после кристаллизации из смеси диоксан — эфир получен в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 141—142°\* (с разл.). Найдено, %: С 52,82; Н 4,52.  $C_{10}H_{10}O_6$ . Вычислено, %:

\* Точки плавления определены на блоке Кофлера и не исправлены. Масс-спектры записаны на приборе МХ 13-09, масс-спектры высокого разрешения получены на приборе MS-9 (Англия). ИМП-, ИК- и УФ-спектры сняты на приборах XL-100 (США), UR-20 (ГДР) и Specord UV-VIS (ГДР) соответственно.

C 53,10, H 4,46. Масс-спектр:  $m/e$  226 ( $M^+$ ), 184, 142. УФ-спектр (этанол):  $\lambda_{\text{макс}}$  270 нм ( $\epsilon$  1440). Вещество дает характерное для фенолов окрашивание с хлорным железом. ИК-спектр диацетата (VII) (таблетка с KBr) содержит полосы поглощения при 3400 и 3340 (фенольные гидроксилы), 1728 (сложный эфир), 3070 (ароматические протоны), 1630 и 1524  $\text{см}^{-1}$  (бензольное кольцо). В спектре ПМР соединения, снятом в  $\text{CD}_3\text{OD}$  при 100 МГц, имеется двухпротонный синглет ароматических эквивалентных протонов в мета-положении друг к другу с  $\delta$  6,49 м. д. и два трехпротонных синглета ацетатов при 2,29 и 2,22 м. д. Эти данные говорят о симметричности молекулы диацетата (VII) и подтверждают приписанную ему формулу.

Ацетилированием диацетата (VII) уксусным ангидридом в пиридине (20°, 12 ч) получен 1,2,3,5-тетраацетоксибензол (VIII) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 106—108° (из петролейного эфира — эфира — метанола) (лит. данные [13]: т. пл. 107—108°). УФ-спектр (этанол):  $\lambda_{\text{макс}}$  266 нм ( $\epsilon$  695). Спектр ПМР (100 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,01, с (2H, ароматические протоны), 2,27, с (12 H, 4 OAc). Масс-спектр:  $m/e$  310 ( $M^+$ ), 268, 226, 184, 142. Полученное соединение идентично тетраацетату (VIII), выделенному вместе с диацетатом (VII) после окисления-восстановления спирта (II).

Механизм исследовавшихся реакций можно представить следующим образом. После окисления свободной гидроксильной группы в пентаацетате (II) образуется неустойчивая пентаацетилипозоза (III), которая в результате элиминирования ацетоксигрупп из  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положений через промежуточный кетон (IV) образует диеновый триацетоксикетон (V). Последний медленно изомеризуется в 2,3,5-триацетоксифенол (VI), который ацетируется уксусным ангидридом в тетраацетат (VIII). Таким образом, главными компонентами смеси, образующейся после окисления пентаацетата (II), по-видимому, являются кетон (V) и тетраацетат (VIII). При последующей обработке боргидридом натрия происходит быстрое превращение (V)  $\rightarrow$  (VI), причем триацетат (VI) подвергается частичному щелочному гидролизу до диацетата (VII) (другие продукты частичного омыления, например 3,5-диацетокси-1,2-диоксибензол, не были обнаружены, вероятно, из-за их неустойчивости).

Окисление *rac*-1,2,4,5,6-пента-*O*-ацетил-*мио*-инозита (I) системой уксусный ангидрид — диметилсульфоксид и последующая обработка боргидридом натрия дали те же продукты, что и при аналогичной обработке пентаацетата (II).

Таким образом, при действии боргидрида натрия восстановления не происходит, а под действием щелочи ускоряется ароматизация кетона (V). Подтверждение этого мы получили, когда смесь продуктов окисления пентаацетата (II) обрабатывали ацетатом натрия в водном диоксане (60°, 30 мин). Продукты реакции анализировали с помощью ГЖХ (прибор Varian Astograph 2100, США, колонка 850  $\times$  2 мм; 5% SE-30 на хроматоле N-AW, 170°, газ-носитель — гелий, 20 мл/мин). Сравнением с ранее выделенными образцами были идентифицированы диацетат (VII) (выход  $\sim$  13%) и тетраацетат (VIII) (15%). Обнаружено также промежуточное по величине удерживаемого объема вещество (выход  $\sim$  27%), которому по данным его масс-спектра ( $m/e$  268 ( $M^+$ ), 226, 184, 142) мы приписали строение 2,3,5-триацетокси-1-оксибензола (VI).

Предполагаемый нами ход ароматизации пентаацетата инозозы (III) подтверждается данными Постернака [12, 13], выделившего 2,3,5-трибензоилокси-1-оксибензол после обработки пентабензоилинозозы ацетатом натрия или уксусной кислотой в пиридине.

Попытки окислить пентаацетат (II) реактивом Джонса в ацетоне [18] или кислородом воздуха над платиной в этилацетате [20] оказались безуспешными, окисление же хромовым ангидридом в ацетоне с уксусной кислотой [15] или в пиридине (реактив Саретта) [21] приводило, по данным ТСХ, к тем же результатам, что и окисление системой уксусный ангидрид — диметилсульфоксид.

На основании приведенных данных можно заключить, что ацетильные группы в пентаацетатах (I), (II) недостаточно устойчивы при окислении, возможно, из-за пространственных взаимодействий в молекуле, которые возникают при образовании кетона (III), в связи с чем эти соединения не могут быть использованы как исходные соединения для синтеза производных изомерных инозитов. Поэтому мы применили в качестве защитных не столь склонные к элиминированию циклогексалиденовые группы.

Так, исходя из кетальных производных *мио*-инозита (X, XI), нами была предпринята попытка синтеза производных *эпи*-инозита (XII, XIII), поскольку фосфолипиды, содержащие этот циклит, представляют интерес как субстраты для изучения ферментов, метаболизирующих фосфоинозитиды.

Исходным веществом для этих синтезов послужил *rac*-1,2;4,5-ди-О-циклогексалиден-*мио*-инозит (IX) [22]. Благодаря большей реакционной способности оксигруппы при C<sub>(1)</sub>, чем при C<sub>(4)</sub> [23, 24], селективным ацетилированием дикетала (IX) (1,25 моль хлористого ацетила в пиридине, 0°, 12 ч) удалось синтезировать *rac*-1,2;4,5-ди-О-циклогексалиден-3-О-ацетил-*мио*-инозит (X), т. пл. 83—84° (из эфира — петролейного эфира); масс-спектр: *m/e* 382,1997 (M<sup>+</sup>), для C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub> рассчитано 382,1991. По методу [25] синтезирован также *rac*-1,2;4,5-ди-О-циклогексалиден-3-О-дифенилфосфорил-*мио*-инозит (XI), т. пл. 134—135° (из эфира — петролейного эфира); масс-спектр: *m/e* 572 (M<sup>+</sup>), 526, 478, 473, 457, 431. В результате окисления ацетата (X) и дифенилфосфата (XI) диметилсульфоксидом в уксусном ангидриде (20°, 48 ч) и последующего восстановления продуктов реакции избытком боргидрида натрия в диметилформамиде (20°, 1 ч) с выходом 25% были получены исходные спирты (X), (XI), *эпи*-изомер (XIII) образовывался с выходом 4%, а фосфорилированный *эпи*-изомер (XII) не был обнаружен\*. Основными же компонентами реакционной смеси, выделенными с выходами 65 и 59% соответственно, оказались тиоэфир (XIV) (масс-спектр: *m/e* 442 (M<sup>+</sup>), 413, 399, 302, 281, 269, 265, 264) и тиоэфир (XV) (масс-спектр: *m/e* 632 (M<sup>+</sup>), 588, 585, 571, 538, 534, 518, 494, 474, 466). Тиоэфиры, очевидно, образуются в результате побочной реакции спирта с диметилсульфоксидом [11, 26].

Более благоприятное соотношение изомеров получено, когда окисление дифенилфосфата (XI) проводили диметилсульфоксидом — уксусным ангидридом в кипящем бензоле в течение 10 ч, а последующее восстановление — боргидридом натрия в смеси хлороформ — метанол, 1 : 1 (5—10°, 2 ч) [11]. При этом выход тиоэфира (XV) уменьшился до 20%, а смеси окиссоединений (XI) и (XIII) увеличился до 65%. Содержание *эпи*-изомера (XIII) в этой смеси составило 92%. *Эпи*-изомер (XIII) выделен кристаллизацией из эфира — петролейного эфира и эфира с общим выходом 30%, считая на исходный фосфат (XI), т. пл. 157—158°; масс-спектр: *m/e* 572 (M<sup>+</sup>), 543, 529, 477, 448, 444, 323, 321, 292, 278; масс-спектр высокого разрешения (в скобках — предполагаемые ионы и рассчитанные для них значения *m/e*): *m/e* 543,1783 (M — C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 543, 1783), 530,1655 (M — C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> 530,1704), 529,1587 (M — C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> 529,1625), 478,1758 (M — C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH 478,1755), 475,1552 (M + H — C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O 475,1520), 458,1446 (M — C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> 458,1493), 457,1358 (M — C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>H 457,1415), 449,1310 (M — C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH 449,1364).

Синтез фосфолипидов на основе полученного соединения будет предметом следующего сообщения.

\* Изомерный состав циклитов определяли с помощью ГЖХ (прибор Pye 104 (Англия), колонка 1500 × 4 мм; 1% ЛАСК 2R-446 на хромосорбе W, 80—100 меш, 208°, газ-носитель — гелий, 30 мл/мин) после гидролиза исследуемых соединений 6 н. HCl (105°, 40 ч) [27] и последующего ацетилирования As<sub>2</sub>O в пиридине (100°, 30 мин) [28]. Соотношение удерживаемых объемов гексаацетатов *эпи*- и *мио*-инозита — 1,6168 ср. [29].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sherman W. R., Stewart M. A., Kurien M. M., Goodwin S. L. (1968) *Biochim. et biophys. acta*, **158**, 197—205.
2. Seamark R. F., Tate M. E., Smeaton T. C. (1968) *J. Biol. Chem.*, **243**, 2424—2428.
3. Hipps P. P., Holland W. H., Sherman W. R. (1972) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **46**, 1903—1908.
4. Sherman W. R., Goodwin S. L., Gunnell K. D. (1971) *Biochemistry*, **10**, 3491—3499.
5. Posternak Th. (1966) in *Cyclitols and Phosphoinositides* (Kindl H., ed.), pp. 31—40, Pergamon Press, Oxford.
6. Suami T., Lichtenthaler F. W., Ogawa S. (1967) *Bull. Chem. Soc. Japan*, **40**, 1488—1495.
7. Paulsen H., Höbne H. (1972) *Chem. Ber.*, **105**, 3445—3455.
8. Angyal S. J., Bender V., Curtin J. H. (1966) *J. Chem. Soc. C*, 798—800.
9. Carter H. E., Belinsky C., Clark R. K., Flynn E. H., Lytle B., McCasland G. E., Robliins M. (1948) *J. Biol. Chem.*, **174**, 415—426.
10. Espelie K. E., Anderson L. (1976) *Carbohydr. Res.*, **46**, 53—66.
11. Angyal S. J., Hickman R. J. (1971) *Carbohydr. Res.*, **20**, 97—104.
12. Posternak Th. (1941) *Helv. chim. acta*, **24**, 1045—1058.
13. Posternak Th. (1936) *Helv. chim. acta*, **19**, 1333—1345.
14. Angyal S. J., Tate M. E. (1965) *J. Chem. Soc.*, 6949—6955.
15. Шевченко В. П., Лазуркина Т. Ю., Мологковский Ю. Г., Бергельсон Л. Д. (1977) *Биоорганическая химия*, **3**, 252—255.
16. Angyal A. S., Randall M. H., Tate M. E. (1967) *J. Chem. Soc.*, 919—922.
17. Davies J. H., Malkin T. (1959) *Nature*, **187**, 788—791.
18. Lindberg B., Slessor K. N. (1966) *Carbohydr. Res.*, **1**, 492—498.
19. Kiely D. E., Fletcher H. G. (1968) *J. Org. Chem.*, **33**, 3723—3727.
20. Hoyns K., Paulsen H. (1969) in *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry* (Foerst W., ed.), vol. 2, p. 303, Acad. Press, N. Y.
21. Poos G. I., Arth G. E., Beyler R. E., Sarett L. H. (1953) *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 422—431.
22. Angyal S. J., Russell A. F. (1969) *Austral. J. Chem.*, **22**, 391—404.
23. Suami T., Ogawa S., Oki S. (1971) *Bull. Chem. Soc. Japan*, **44**, 2824—2826.
24. Тарусова Н. Б., Грошева В. С., Козлова С. П., Теплинская Р. Б., Преображенский Н. А. (1968) *Ж. орган. химии*, **4**, 967—969.
25. Shevchenko V. P., Tsirenina M. L., Molotkovsky Jul. G., Bergelson L. D. (1975) *Chem. and Phys. Lipids*, **15**, 95—104.
26. Albright J. D., Goldman L. (1967) *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 2416—2423.
27. Smith S. W., Lester R. L. (1974) *J. Biol. Chem.*, **249**, 3395—3405.
28. Laird M. H., Allen H. J., Danielli J. F., Winzler R. J. (1976) *Arch. Biochem. and Biophys.*, **175**, 384—391.
29. Angyal S. J., Krzeminski Z. S. (1962) *J. Chem. Soc.*, 3251—3252.

Поступила в редакцию  
25.VII.1977

## ISOMERIZATION AND OTHER TRANSFORMATIONS OF THE *MYO*-INOSITOL DERIVATIVES

SHEVCHENKO V. P., ROZINOV B. V., MOLOTKOVSKY Jul. G.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Oxidation of 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-*myo*-inositol and *rac*-1,2,4,5,6-penta-O-acetyl-*myo*-inositol in the dimethylsulfoxide-acetic anhydride system followed by treatment with bases gave 2,5-diacetyl-1,3-dihydroxybenzene as a major product. From *rac*-1,2; 4,5-di-O-cyclohexylidene-3-O-diphenylphosphoryl-*myo*-inositol using analogous oxidation conditions and subsequent reduction with sodium borohydride *rac*-2,3;5,6-di-O-cyclohexylidene-1-O-diphenylphosphoryl-*epi*-inositol was prepared.