



УДК 547.918:547.914.4.057:615.214:615.(31+276.017+243.012.1)

СИНТЕЗ ТРИТЕРПЕНОВЫХ 2-ДЕЗОКСИ- α -D-ГЕКСОПИРАНОЗИДОВ НА ОСНОВЕ ГЛИКАЛЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ

© 1997 г. Л. А. Балтина, О. Б. Флехтер[#], Е. В. Васильева, В. А. Давыдова, А. Ф. Исмагилова, Ф. С. Зарудий, Г. А. Толстиков

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, 450054, Уфа, просп. Октября, 71

Поступила в редакцию 10.07.96 г. Принята к печати 16.12.96 г.

Осуществлен синтез тритерпеновых 2-дезоксид-гексопиранозидов путем гликозилирования тритерпеновых спиртов олеананового ряда ацетатами D-глюколя и D-галакталя в присутствии ди(симм-коллидин)иодония перхлората с последующим деиодированием и дезацетилизацией полученных 2-дезоксид-2-иод- α -D-гликозидов. 2-Дезокси- α -D-арабино- и -ликсо-гексопиранозиды метилового эфира глицирретовой кислоты обладают выраженной противоязвенной активностью и стимулируют репаративную регенерацию кожи крыс эффективнее глицирризиновой кислоты и метилурацила.

Ключевые слова: тритерпеновые 2-дезоксид- α -D-гексопиранозиды, синтез, ди(симм-коллидин)иодония перхлорат, противоязвенная активность, репаративная регенерация кожи.

Природные тритерпеновые гликозиды известны своей высокой и разнообразной биологической активностью (антигрибковой, антивирусной, противоопухолевой, контрацептивной, иммунотропной и т.д.) [1, 2]. В последнее десятилетие значительно возрос интерес исследователей к синтезу тритерпеновых и стероидных гликозидов, моделирующих природные аналоги, в частности гликозиды лекарственных растений (женьшеня, солодки) и сердечные гликозиды. Синтетические тритерпеновые 2-дезоксидгексопиранозиды представляют интерес из-за структурной близости к природным гликозидам, позволяющей исследовать зависимость структура–активность.

Ранее нами был предложен стереоселективный синтез тритерпеновых 2-дезоксид- α -D-гексопиранозидов на основе гликалей в присутствии NIS [3, 4]. Продолжая эти исследования, мы предложили для получения этих соединений в качестве донора ионов иодония использовать IDCP [5]. Это позволяет увеличить выход промежуточных 2-дезоксид-2-иодгексопиранозидов примерно на 20% по сравнению с NIS-методом и сократить время реакции с 70 до 4–5 ч. Этот метод гликозилирования ранее был успешно применен Данишевским и сотр. [6] для синтеза ди- и трисахаридов с α -конфигурацией на основе гликалей.

В качестве гликозил-доноров мы использовали ацетаты D-глюколя (I) и D-галакталя (II), а в качестве спиртовых компонентов – биологически активные растительные тритерпеноиды из экстракта корней солодки голой и уральской (*Glycyrrhizae glabra* и *Gl. uralensis*) – 18 β -глицирретовую кислоту и ее 11-дезоксоаналог, преобразованные в соответствующие метиловые эфиры (IIIa) и (IIIб), а также аллобетулин (IIIв), полученный из тритерпеновой фракции экстракта коры березы вида *Betula pendula*.

Гликозилирование проводили при температуре ~20°C в безводном хлористом метиле при эквимолярном соотношении гликаля и спирта в течение 4–5 ч в присутствии молекулярных сит 4 Å и небольшого избытка IDCP. Протекание реакции контролировали ТСХ.

Как и следовало ожидать, взаимодействию ацетатов D-глюколя и D-галакталя с тритерпеновыми спиртами (IIIa)–(IIIв) в этих условиях свойственна высокая стереоселективность, что позволило продукты реакции – 2-дезоксид-2-иодпроизводные с α -D-манно- (IVa)–(IVв) и α -D-мало-конфигурациями (VIIa)–(VIIв) выделить в индивидуальном состоянии хроматографией на колонках с силикагелем с выходом 73–81%.

Гидрогенолиз полученных 2-дезоксид-2-иодгликозидов в присутствии 10% Pd/C и Et₃N по известной методике [4] привел с высоким выходом к деиодированным гликозидам (Va)–(Vв), (VIIIa)–(VIIIв), мягким дезацетилизацией которых [4] с выходом 85–88% получили целевые модельные

Сокращения: NIS – N-иодсукцинимид, IDCP – ди(симм-коллидин)иодония перхлорат, CIA – глицирретовая кислота, GA – β -глицирризиновая кислота.

[#]Автор для переписки (факс: (3-472) 35-60-66; e-mail: root@chemorg.bashkiria.su).

Таблица 1. Противоязвенное действие 2-дезоксигексопиранозидов (VIa), (IXa)*

Препарат	Среднее число деструкций слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином	P
(VIa)	9.8 ± 0.5	<0.001
(IXa)	8.3 ± 0.7	<0.001
Карбеноксолон	10.5 ± 0.5	<0.002
Контроль (вода)	1.5 ± 1.0	

* Количество животных в группе = 6. P – достоверность результатов.

тритерпеновые 2-дезоксигексопиранозиды (VIa)–(VIb) и α -D-ликсогексопиранозиды (IXa)–(IXb).

Соединения (IV)–(IX) охарактеризованы спектральными методами и данными элементного анализа. Параметры спектров ^1H - и ^{13}C -ЯМР 2-дезоксигексопиранозидов (IV)–(VI) полностью совпали с параметрами спектров ^1H - и ^{13}C -ЯМР гликозидов, полученных ранее NIS-методом [3, 4].

Изучено влияние 2-дезоксигликозидов (VIa), (IXa) на репаративную регенерацию слизистой оболочки желудка у крыс. В качестве препарата сравнения использовали известный противоязвенный препарат – карбеноксолон (кислая соль сукцината глицерретиновой кислоты) [7].

Исследуемые соединения вводились животным через зонд в желудок в виде суспензии. Экспериментальные деструкции слизистой оболочки желудка вызывались введением индометацина (табл. 1).

Гликозиды (IVa) и (IXa) статистически достоверно снижают степень поражения слизистой оболочки желудка крыс. Противоязвенное действие 2-дезоксигексопиранозидов (IXa) более выражено, чем у карбеноксолона и близкого к последнему по активности 2-дезоксигексопиранозидов (VIa).

Влияние 2-дезоксигексопиранозидов глицерретиновой кислоты (VIa) и (IXa) на репаративную регенерацию кожи крыс изучено на двух моделях кожных ран – послойные лоскутные раны и химический ожог. Соединения в виде 5% мазей на вазелине (табл. 2, 3) сравнивали с известными стимуляторами репаративной регенерации кожи – метилурацилом [8] и глицерризиновой кислотой – основным биологически активным ингредиентом экстракта солодкового корня. Гликозиды (VIa) и (IXa) оказались активнее как при заживлении лоскутных ран (табл. 2), так и при химическом ожоге, вызванном у крыс концентрированной кислотой (табл. 3).

Таким образом, модельные 2-дезоксигексопиранозиды метилового эфира глицерретиновой кислоты (VIa), (IXa) обладают несомненной

Таблица 2. Влияние 2-дезоксигексопиранозидов (VIa), (IXa) на репаративную регенерацию кожи на модели лоскутных ран*

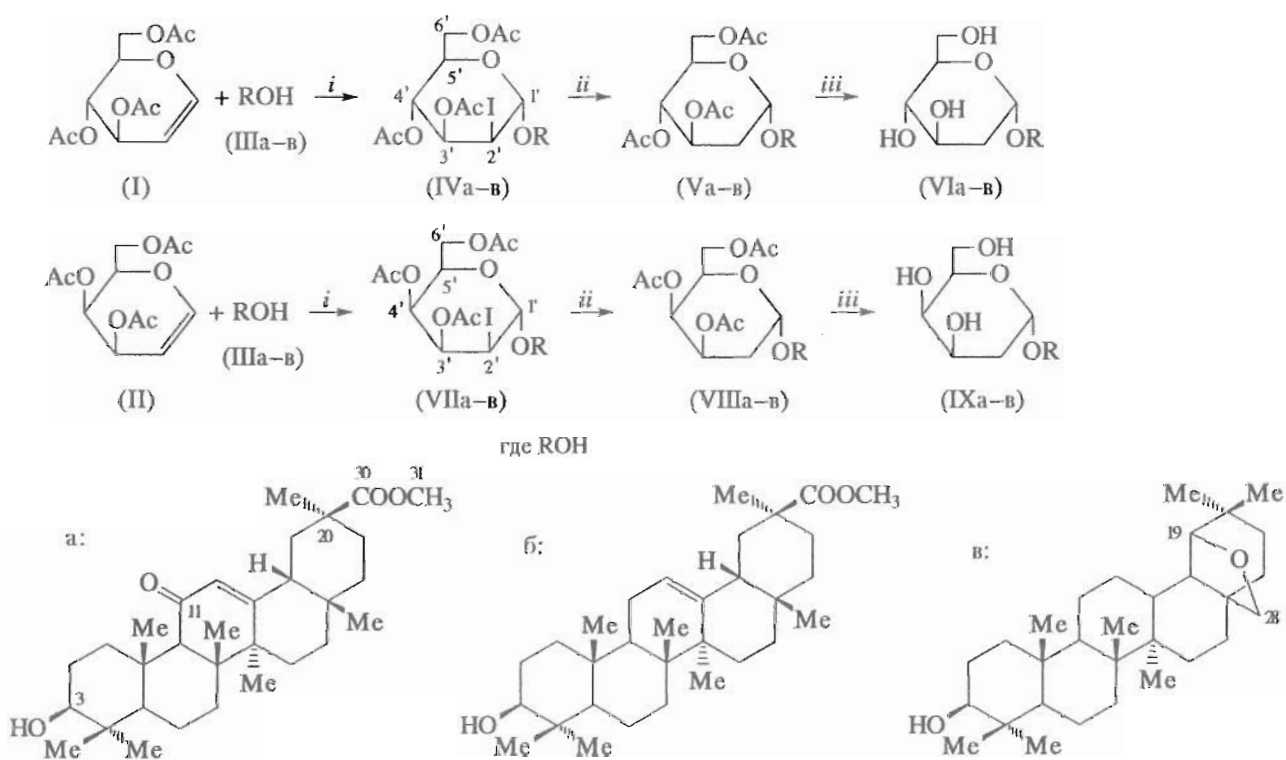
Препарат	Средняя площадь ран, мм ²				
	исходная	через 7 сут	P	через 15 сут	P
(VIa)	38.98 ± 1.33	25.9 ± 0.8	<0.002	5.0 ± 0.26	<0.001
(IXa)	38.2 ± 1.06	23.5 ± 1.3	<0.001	4.18 ± 0.26	<0.001
GA	38.99 ± 1.33	25.42 ± 1.33	<0.01	9.42 ± 1.0	<0.01
Метилурацил	39.9 ± 0.8	26.15 ± 0.8	<0.01	7.06 ± 0.8	<0.001
Контроль (вазелин)	38.7 ± 1.06	30.09 ± 0.8		14.39 ± 1.3	

* Количество животных в группе = 6.

Таблица 3. Влияние 2-дезоксигексопиранозидов (VIa), (IXa) на репаративную регенерацию кожных ран на модели химического ожога*

Препарат	Средняя площадь ран, мм ²				
	исходная	через 7 сут	P	через 15 сут	P
(VIa)	40.19 ± 0.8	24.1 ± 0.8	<0.05	4.71 ± 0.5	<0.001
(IXa)	40.1 ± 0.53	20.7 ± 0.8	<0.001	4.0 ± 0.27	<0.001
GA	39.56 ± 0.53	27.0 ± 1.06	<0.05	6.9 ± 0.27	<0.002
Метилурацил	38.6 ± 0.3	24.8 ± 0.53	<0.05	6.59 ± 0.3	<0.002
Контроль (вазелин)	38.3 ± 0.53	28.26 ± 0.53		11.9 ± 0.27	

* Количество животных в группе = 6.



Реагенты: *i*) IDCP, CH_2Cl_2 ; *ii*) H_2 , 10% Pd/C, Et_3N ; *iii*) 5% KOH/MeOH.

противоопухотворной активностью и более эффективно стимулируют репаративную регенерацию кожи крыс, чем метилурацил и природный гликозид – GA.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ТСХ проводили на пластинках Silufol (Chemapol, ЧСФР), используя системы растворителей: хлористый метилен – метанол, 10 : 1 (А); этилацетат – петролейный эфир, 2 : 1 (Б); бензол – метанол, 1 : 3 (В). Вещества обнаруживали 20% раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты в этаноле (96%) с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L (40/100 мкм; Chemapol, ЧСФР).

ИК-спектры снимали на спектрометрах Specord M80 и UR-20 в пасте с вазелиновым маслом. УФ-спектры записаны на спектрофотометрах Specord M40 и Shimadzu UV-365 в метаноле.

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР снимали на спектрометре Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 и 75.5 МГц соответственно в CDCl_3 (внутренний стандарт – тетраметилсилан). Приведены химические сдвиги в миллионных долях (м. д.), КССВ – в герцах.

Температуры плавления определяли на микростолбике Boettius. Оптическую активность измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 241 MC в кювете длиной 1 дм. Хлористый метилен для синтезов перегоняли дважды над P_2O_5 . Молекулярные сита 4 Å прокаливали 3 ч при 180–190°C при давлении 1–5 мм рт. ст.

Три-О-ацетил-*D*-глюкоаль (I) и три-О-ацетил-*D*-галактоаль (II) получали по методике [9] из *D*-глюкозы и *D*-галактозы (СССР). Метилловый эфир 18β-GIA (IIIa) получали из GA [10]; метиловый эфир 11-дезоксо-18β-GIA (IIIб) получали восстановлением эфира (IIIa) [11]; аллобетулин (IIIв) синтезировали из бетулина, содержащегося в экстракте коры берез [12]. Ди(симм-коллидин)иодония перхлорат готовили по методике [13], содержание иода 25.5–27.0% (94–99% от теорет.). Данные элементного анализа соответствовали расчетным.

Тритерпеновые 2-дезоксид- α -*D*-гексопиранозиды (IV)–(IX). А. Ацетат гликаля (2 ммоль) и эквивалентное количество тритерпенового спирта растворяли в 50 мл безводного хлористого метилена, прибавляли 0.54 г прокаленных молекулярных сит 4 Å, перемешивали 30 мин, затем прибавляли 1 г IDCP. Смесь перемешивали 4–5 ч с контролем ТСХ (система А), фильтровали, промывали 10% раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл × 2), сушили MgSO_4 и

упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, получая гомогенные по ТСХ гликозиды (IVa)–(IVв), (VIIa)–(VIIв).

Б. Ацетилованный 2-дезоксигексопиранозид (VIIa)–(VIIв) (0.6–1.1 ммоль) растворяли в 20–35 мл метанола, этанола или этилацетата, добавляли несколько капель триэтиламина и гидрировали гликозид в присутствии равного количества 10% Pd/C 8, 9 сут (при 1 атм). Катализатор отфильтровывали, растворитель отгоняли, остаток переосаждали или перекристаллизовывали и получали соединения (VIIIa)–(VIIIв). Получение соединений (Va)–(Vв) описано в работе [4].

В. Ацетилованный 2-дезоксигексопиранозид (VIIIa)–(VIIIв) (0.4 ммоль) растворяли в 50 мл метанола, добавляли 8 мл 5% раствора КОН в метаноле и перемешивали 4 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$ с контролем ТСХ (система А). Смесь обрабатывали катионитом КУ 2-8 (H^+ -форма), смолу отфильтровывали, фильтрат разбавляли 50 мл холодной воды и экстрагировали хлористым метиленом (10 мл \times 3). Объединенные экстракты сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Получали соединения (IXa)–(IXв), которые очищали переосаждением или перекристаллизацией. Получение соединений (VIa)–(VIв) описано в работе [4].

Метилловый эфир 3-О-[3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксигексопиранозил]-18 β -глицирретовой кислоты (IVa). По методике А из 0.54 г три-О-ацетил-D-глюколя (I) и 0.97 г метилового эфира 18 β -GIA (IIIa) получили 1.95 г неочищенного продукта, который хроматографировали, элюируя смесью пентан – этилацетат, 7: 1, 5: 1, 3: 1, 2: 1, 1: 1. Смесью 3: 1 \rightarrow 2: 1 вымыли 1.42 г (80.4%) гликозида (IVa). Мелкокристаллический порошок. R_f 0.67 (A); 0.71 (B); 0.69 (B); $[\alpha]_D^{20} + 82^\circ$ (с 0.03, CHCl_3); т. пл. 205–207 $^\circ\text{C}$. УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (lg ϵ): 248.2 нм (3.59). Найдено, %: С 58.6; Н 7.6; I 14.1. $\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{O}_{11}$ I. Вычислено, %: С 58.5; Н 7.2; I 14.4. Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР см. [4, 5].

Метилловый эфир 3-О-[3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксигексопиранозил]-11-дезоксо-18 β -глицирретовой кислоты (IVб). По методике А из 0.54 г три-О-ацетил-D-глюколя (I) и 0.94 г метилового эфира 11-дезоксо-18 β -GIA (IIIб) получили 1.90 г неочищенного продукта, который хроматографировали, элюируя последовательно хлороформом и смесями хлороформ – метанол, 200: 1, 150: 1, 100: 1, 50: 1. Смесями 150: 1 \rightarrow 100: 1 вымыли 1.41 г (81.3%) гликозида, который кристаллизовали из диоксана. R_f 0.68 (A); 0.69 (B); $[\alpha]_D^{20} + 75^\circ$ (с 0.02, CHCl_3); т. пл. 229–231 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 60.9; Н 7.4; I 14.4. $\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{O}_{10}$ I. Вычислено, %: С 60.4; Н 7.7; I 14.8. Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР см. [4, 5].

3-О-[3,4,6-Три-О-ацетил-2-дезоксигексопиранозил]-19 β ,28-эпоксигексопиранозил]-18 α -олеан-3 β -ол (IVв). По методике А из 0.54 г три-О-ацетил-D-глюколя (I) и 0.89 г аллобетулина (IIIв) получили 1.83 г неочищенного продукта, после хроматографической очистки которого, описанной для соединения (IVб), выделили 1.24 г (74.2%) гликозида, который кристаллизовали из этанола. R_f 0.71 (A); 0.73 (B); $[\alpha]_D^{20} + 28^\circ$ (с 0.04, CHCl_3); т. пл. 198–200 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 60.4; Н 7.4; I 14.7. $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{O}_9$ I. Вычислено, %: С 60.0; Н 7.8; I 15.1. Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР см. [4, 5].

Метилловый эфир 3-О-[3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксигексопиранозил]-18 β -глицирретовой кислоты (Va). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР, ИК, УФ см. [4]. $[\alpha]_D^{20} + 87^\circ$ (с 0.04, CHCl_3); т. разл. 216–218 $^\circ\text{C}$, выход 93%.

Метилловый эфир 3-О-[3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксигексопиранозил]-11-дезоксо-18 β -глицирретовой кислоты (Vб). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР, ИК см. [4]. $[\alpha]_D^{20} + 78^\circ$ (с 0.04, CHCl_3); т. пл. 224–226 $^\circ\text{C}$, выход 92.5%.

3-О-[3,4,6-Три-О-ацетил-2-дезоксигексопиранозил]-19 β ,28-эпоксигексопиранозил]-18 α -олеан-3 β -ол (Vв). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР, ИК см. [4]. $[\alpha]_D^{20} + 20^\circ$ (с 0.07, CHCl_3); т. пл. 189–191 $^\circ\text{C}$, выход 89%.

Метилловый эфир 3-О-[2-дезоксигексопиранозил]-18 β -глицирретовой кислоты (VIa). Спектры ^{13}C -ЯМР, ИК см. [4]. $[\alpha]_D^{20} + 97^\circ$ (с 0.02, CHCl_3); т. разл. 212–213 $^\circ\text{C}$. УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (lg ϵ): 248.0 нм (3.81), выход 87%.

Метилловый эфир 3-О-[2-дезоксигексопиранозил]-11-дезоксо-18 β -глицирретовой кислоты (VIб). Спектры ^{13}C -ЯМР, ИК см. [4]. $[\alpha]_D^{20} + 85^\circ$ (с 0.04, CHCl_3); т. пл. 213–215 $^\circ\text{C}$, выход 88.4%.

3-О-[2-Дезоксигексопиранозил]-19 β ,28-эпоксигексопиранозил]-18 α -олеан-3 β -ол (VIв). Спектры ^{13}C -ЯМР, ИК см. [4]. $[\alpha]_D^{20} + 15^\circ$ (с 0.05, CHCl_3); т. пл. 202–204 $^\circ\text{C}$, выход 86.3%.

Метилловый эфир 3-О-[3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксигексопиранозил]-18 β -глицирретовой кислоты (VIIa). По методике А из 0.54 г три-О-ацетил-D-галактала (II) и 0.97 г метилового эфира 18 β -GIA (IIIa) получили 1.98 г неочищенного продукта, из которого после хроматографической очистки, описанной для соединения (IVa), выделили 1.39 г (79.4%) аморфного вещества (VIIa). R_f 0.67 (A); 0.73 (B); 0.72 (B); $[\alpha]_D^{20} + 78^\circ$ (с 0.07; CHCl_3). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (lg ϵ): 248.2 нм

(3.59). Найдено, %: С 58.8; Н 7.5; I 14.0. $C_{43}H_{63}O_{11}$. Вычислено, %: С 58.5; Н 7.2; I 14.4. Спектр ^{13}C -ЯМР: 22.3 (C2), 84.4 (C3), 38.8 (C4), 61.9 (C9), 37.1 (C10), 200.1 (C11), 128.6 (C12), 169.3 (C13), 45.5 (C14), 48.4 (C18), 44.1 (C20), 177.0 (C30), 51.8 (C31), 99.8 (C1'), 22.8 (C2'), 65.5 (C3'), 65.5 (C4'), 67.2 (C5'), 62.2 (C6'), 170.2, 170.5, 170.6 (ОСОСН₃), 20.8, 20.9, 22.0 (ОСОСН₃). Спектр 1H -ЯМР: 0.80, 0.82, 1.00, 1.14, 1.35, 1.65 (с, 7СН₃), 1.30–2.00 (м, СН₂, СН), 2.03, 2.06, 2.17 (с, 3Ас), 2.31 (с, 1Н, Н9), 2.85 (д, 1Н, Н18, *J* 13.8), 3.23 (дд, 1Н, Н3, *J*_{3,2e} 4.5, *J*_{3,2a} 11.3), 3.68 (с, 3Н, ОСН₃), 4.16 (д, 2Н, Н6', *J*_{6',5} 6.4), 4.21 (д, 1Н, Н2', *J*_{2',3} 4.6), 4.39 (т, 1Н, Н5', *J* 6.4), 4.89 (т, 1Н, Н3', *J* 4.6), 5.29 (уш. с, 1Н, Н4'), 5.47 (уш. с, 1Н, Н1'), 5.66 (с, 1Н, Н12).

Метилловый эфир 3-О-[3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-2-иод- α -D-галопиранозил]-11-дезоксид-18 β -глицерретовой кислоты (VIIб). По методике А из 0.54 г три-О-ацетил-D-галактала (II) и 0.94 г метилового эфира 11-дезоксид-18 β -GIA (IIIб) получили 1.92 г неочищенного продукта; после его хроматографической очистки и кристаллизации, описанной для соединения (IVб), выделили 1.35 г (77.8%) гликозида (VIIб). *R*_f 0.69 (А); 0.71 (В); $[\alpha]_D^{20} +80^\circ$ (с 0.06; СНСl₃); т. пл. 205–207°С. Найдено, %: С 60.8; Н 7.3; I 14.3. $C_{43}H_{65}O_{10}I$. Вычислено, %: С 60.4; Н 7.7; I 14.8. Спектр ^{13}C -ЯМР: 22.3 (C2), 84.6 (C3), 38.5 (C4), 48.3 (C9), 36.9 (C10), 23.3 (C11), 122.6 (C12), 144.5 (C13), 41.6 (C14), 47.8 (C18), 44.4 (C20), 176.8 (C30), 51.6 (C31), 99.8 (C1'), 22.9 (C2'), 65.5 (C3'), 65.6 (C4'), 67.2 (C5'), 62.3 (C6'), 169.6, 170.2, 170.5 (ОСОСН₃), 20.8, 21.0, 21.1 (ОСОСН₃). Спектр 1H -ЯМР: 0.77, 0.81, 0.95, 0.96, 1.00, 1.12, 1.55 (с, 7СН₃), 1.20–2.00 (м, СН₂, СН), 1.99, 2.04, 2.14 (с, 3Ас), 3.23 (дд, 1Н, Н3, *J*_{3,2e} 4.0, *J*_{3,2a} 11.5), 3.68 (с, 3Н, ОСН₃), 4.17 (д, 2Н, Н6', *J*_{6',5} 6.4), 4.22 (д, 1Н, Н2', *J*_{2',3} 4.7), 4.41 (т, 1Н, Н5', *J* 6.4), 4.89 (т, 1Н, Н3', *J* 4.7), 5.27 (уш. с, 1Н, Н12), 5.40 (уш. с, 1Н, Н4'), 5.48 (уш. с, 1Н, Н1').

3-О-[3,4,6-Три-О-ацетил-2-дезоксид-2-иод- α -D-галопиранозил]-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-3 β -ол (VIIв). По методике А из 0.54 г три-О-ацетил-D-галактала (II) и 0.89 г аллобетулина (IIIв) получили 1.81 г сырого продукта, который после хроматографической очистки, описанной для соединения (IVб), и кристаллизации из этанола дал 1.22 г (72.9%) гликозида (VIIв). *R*_f 0.70 (А); 0.72 (В); $[\alpha]_D^{20} +24^\circ$ (с 0.08; СНСl₃); т. пл. 233–234°С. Найдено, %: С 60.4; Н 7.3; I 14.6. $C_{42}H_{65}O_{10}I$. Вычислено, %: С 60.0; Н 7.8; I 15.1. Спектр ^{13}C -ЯМР: 22.5 (C2), 84.5 (C3), 39.0 (C4), 51.2 (C9), 37.2 (C10), 21.1 (C11), 26.3 (C12), 36.8 (C13), 41.5 (C14), 46.9 (C18), 88.0 (C19), 36.3 (C20), 71.3 (C28), 99.8 (C1'), 22.9 (C2'), 65.5 (C3'), 65.6 (C4'), 67.1 (C5'), 62.3 (C6'), 169.7, 170.2, 170.6 (ОСОСН₃), 20.8, 21.9, 21.0

(ОСОСН₃). Спектр 1H -ЯМР: 0.77, 0.79, 0.84, 0.89, 0.92, 0.97 (с, 7СН₃), 1.00–2.05 (м, СН₂, СН), 2.05, 2.06, 2.17 (с, 9Н, 3Ас), 3.19–3.23 (м, 1Н, Н3), 3.43 (д, 1Н, Н_a 28, *J* 7.7), 3.51 (с, 1Н, Н19), 3.76 (д, 1Н, Н_b 28, *J* 7.7), 4.16 (д, 2Н, Н6', *J*_{6',5} 6.5), 4.21 (д, 1Н, Н2', *J*_{2',3} 4.4), 4.40 (т, 1Н, Н5', *J* 6.5), 4.88 (т, 1Н, Н3', *J* 4.4), 5.30 (уш. с, 1Н, Н4'), 5.40 (уш. с, 1Н, Н1').

Метилловый эфир 3-О-[3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- α -D-ликсо-гексопиранозил]-18 β -глицерретовой кислоты (VIIIа). 1.0 г гликозида (VIIа) в 35 мл метанола гидрировали 8 сут по методике Б. После переосаждения продукта реакции из хлороформного раствора гексаном получили 0.76 г (90.2%) гликозида (VIIIа) белого цвета. *R*_f 0.67 (А); 0.74 (В); $[\alpha]_D^{20} +82^\circ$ (с 0.07, СНСl₃); т. разл. 238–240°С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1760–1750 (ОАс), 1730–1720 (СООСН₃), 1660 (С11=О). УФ-спектр, λ_{max}^{MeOH} (lg ϵ): 248.2 нм (3.66). Найдено, %: С 67.9; Н 8.9. $C_{43}H_{64}O_{11}$. Вычислено, %: С 68.2; Н 8.5. Спектр ^{13}C -ЯМР: 21.8 (C2), 82.6 (C3), 38.7 (C4), 61.9 (C9), 37.0 (C10), 200.3 (C11), 128.6 (C12), 169.4 (C13), 45.5 (C14), 48.5 (C18), 177.0 (C30), 51.8 (C31), 93.6 (C1'), 30.7 (C2'), 66.5 (C3'), 66.8 (C4'), 67.0 (C5'), 62.6 (C6'), 170.2, 170.4, 170.6 (ОСОСН₃), 20.8, 20.9, 21.0 (ОСОСН₃). Спектр 1H -ЯМР: 0.80, 0.82, 1.01, 1.13, 1.16, 1.35 (с, 7СН₃), 1.25–2.30 (м, СН₂, СН агликона, Н2'), 1.99, 2.04, 2.14 (с, 3Ас), 2.31 (с, 1Н, Н9), 2.83 (д, 1Н, Н18, *J* 13.6), 3.20 (дд, 1Н, Н3, *J*_{3,2e} 4.5, *J*_{3,2a} 11.3), 3.69 (с, 3Н, ОСН₃), 4.07–4.12 (м, 2Н, Н6'), 4.27 (т, 1Н, Н5', *J* 6.3), 5.17 (уш. с, 1Н, Н1'), 5.22–5.33 (м, 1Н, Н3'), 5.36 (уш. с, 1Н, Н4'), 5.66 (с, 1Н, Н12).

Метилловый эфир 3-О-[3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- α -D-ликсо-гексопиранозил]-11-дезоксид-18 β -глицерретовой кислоты (VIIIб). 0.9 г гликозида (VIIб) в 35 мл этилацетата гидрировали 10 сут по методике Б. После перекристаллизации из диоксиана получили 0.72 г (93.5%) бесцветных кристаллов гликозида (VIIIб). *R*_f 0.67 (А); $[\alpha]_D^{20} +76^\circ$ (с 0.03, СНСl₃); т. пл. 199–201°С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1760–1750 (ОАс), 1730–1720 (СООСН₃). Найдено, %: С 69.2; Н 9.3. $C_{43}H_{66}O_{10}$. Вычислено, %: С 69.5; Н 9.0. Спектр ^{13}C -ЯМР: 21.8 (C2), 82.9 (C3), 38.9 (C4), 48.2 (C9), 36.9 (C10), 23.5 (C11), 122.5 (C12), 144.4 (C13), 41.8 (C14), 47.6 (C18), 177.7 (C30), 51.6 (C31), 93.2 (C1'), 30.7 (C2'), 66.5 (C3'), 66.9 (C4'), 67.0 (C5'), 62.5 (C6'), 169.8, 170.2, 170.8 (ОСОСН₃), 20.8, 21.9, 21.1 (ОСОСН₃). Спектр 1H -ЯМР: 0.77, 0.81, 0.89, 0.95, 0.96, 1.00, 1.12 (с, 7СН₃), 1.15–2.00 (м, СН₂, СН агликона, Н2'), 1.99, 2.05, 2.17 (с, 3Ас), 3.20 (дд, 1Н, Н3, *J*_{3,2e} 4.0, *J*_{3,2a} 11.0), 3.68 (с, 3Н, ОСН₃), 4.02–4.15 (м, 2Н, Н6'), 4.28 (т, 1Н, Н5', *J* 6.3), 5.18 (уш. с, 1Н, Н1').

5.21–5.30 (м, 1H, H3'), 5.27 (уш. с, 1H, H12), 5.35 (уш. с, 1H, H4').

3-О-[3,4,6-Три-О-ацетил-2-дезоксигексопиранозил]-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-3 β -ол (VIIIв). 0.45 г гликозида (VIIIв) в 20 мл этанола гидрировали 9 сут по методике Б. После перекристаллизации из этанола получили 0.34 г (90.2%) кристаллов гликозида (VIIIв) желтого цвета. R_f 0.69 (A); $[\alpha]_D^{20} +15^\circ$ (с 0.07, CHCl₃); т. пл. 216–218°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1760–1750 (ОАс). Найдено, %: С 70.2; Н 9.5. С₄₂H₆₆O₉. Вычислено, %: С 70.5; Н 9.3. Спектр ¹³С-ЯМР: 22.2 (C2), 83.4 (C3), 38.9 (C4), 51.2 (C9), 37.4 (C10), 21.2 (C11), 26.4 (C12), 36.9 (C13), 41.6 (C14), 47.0 (C18), 88.1 (C19), 71.4 (C28), 93.7 (C1'), 30.9 (C2'), 66.6 (C3'), 66.8 (C4'), 67.2 (C5'), 62.6 (C6'), 169.6, 170.1, 170.6 (ОСОСН₃), 20.8, 21.9, 21.0 (ОСОСН₃). Спектр ¹H-ЯМР: 0.77, 0.78, 0.86, 0.91, 0.93, 0.97 (с, 7СН₃), 1.00–2.10 (м, СН₂, СН агликаона, H2'), 2.05, 2.06, 2.08 (с, 9H, 3Ac), 3.16–3.22 (м, 1H, H3), 3.44 (д, 1H, H_a 28, J 7.8), 3.52 (с, 1H, H19), 3.78 (д, 1H, H_b 28, J 7.8), 4.05–4.18 (м, 2H, H6'), 4.25 (т, 1H, H5', J 6.8), 5.20 (уш. с, 1H, H1'), 5.21–5.30 (м, 1H, H3'), 5.36 (уш. с, 1H, H4').

Метилловый эфир 3-О-[2-дезоксигексопиранозил]-18 β -глицерретовой кислоты (IXа). 1.0 г гликозида (VIIIа) дезацетиловали в 200 мл метанола и 30 мл 5% раствора КОН в метаноле по методике В. Остаток переосадили из хлороформного раствора петролейным эфиром и получили 0.74 г (87.2%) бесцветных кристаллов гликозида (IXа). R_f 0.37 (A); $[\alpha]_D^{20} +85^\circ$ (с 0.02, CHCl₃); т. разл. 227–229°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3600–3200 (ОН), 1730–1720 (СООСН₃), 1660 (C11=O). УФ-спектр, λ_{max}^{MeOH} (lg ϵ): 246.4 нм (3.89). Найдено, %: С 69.9; Н 8.9. С₃₇H₅₈O₈. Вычислено, %: С 70.4; Н 9.3. Спектр ¹³С-ЯМР: 21.7 (C2), 81.8 (C3), 38.8 (C4), 61.9 (C9), 37.1 (C10), 200.3 (C11), 128.6 (C12), 169.4 (C13), 45.5 (C14), 48.5 (C18), 177.0 (C30), 51.8 (C31), 93.6 (C1'), 33.3 (C2'), 65.8 (C3'), 69.6 (C4'), 70.2 (C5'), 64.3 (C6').

Метилловый эфир 3-О-[2-дезоксигексопиранозил]-11-дезоксо-18 β -глицерретовой кислоты (IXб). 1.10 г гликозида (VIIIб) дезацетиловали в 200 мл метанола и 30 мл 5% раствора КОН в метаноле по методике В. После перекристаллизации из диоксана получили 0.8 г (88%) бесцветных кристаллов гликозида (IXб). R_f 0.28 (A); $[\alpha]_D^{20} +86^\circ$ (с 0.08, CHCl₃); т. пл. 190–192°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3600–3200 (ОН), 1730–1720 (СООСН₃). Найдено, %: С 71.5; Н 10.2. С₃₇H₆₀O₇. Вычислено, %: С 72.0; Н 9.8. Спектр ¹³С-ЯМР: 21.8 (C2), 81.9 (C3), 38.4 (C4), 48.2 (C9), 36.9 (C10), 23.5

(C11), 122.6 (C12), 144.4 (C13), 41.6 (C14), 47.6 (C18), 177.8 (C30), 51.7 (C31), 93.5 (C1'), 33.6 (C2'), 66.7 (C3'), 69.5 (C4'), 70.2 (C5'), 64.9 (C6').

3-О-[2-Дезоксигексопиранозил]-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-3 β -ол (IXв). 0.22 г гликозида (VIIIв) дезацетиловали в 50 мл метанола и 8 мл 5% раствора КОН в метаноле по методике В. После перекристаллизации из этанола получили 0.15 г (85.1%) кристаллов гликозида (IXв) кремового цвета. R_f 0.32 (A); $[\alpha]_D^{20} +15^\circ$ (с 0.05, CHCl₃); т. пл. 208–209°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3600–3200 (ОН). Найдено, %: С 73.0; Н 9.8. С₃₆H₆₀O₆. Вычислено, %: С 73.4; Н 10.3. Спектр ¹³С-ЯМР: 21.7 (C2), 81.7 (C3), 38.9 (C4), 51.1 (C9), 37.2 (C10), 21.0 (C11), 26.3 (C12), 36.8 (C13), 41.5 (C14), 46.8 (C18), 88.0 (C19), 71.3 (C28), 93.4 (C1'), 34.9 (C2'), 65.8 (C3'), 69.4 (C4'), 70.3 (C5'), 64.2 (C6').

Противоязвенную активность тритерпеновых 2-дезоксигексопиранозидов (VIа), (IXа) изучали на половозрелых крысах массой 200–250 г на модели экспериментальных деструкций слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином (внутрибрюшинно 20 мг/кг). Изучаемые соединения вводились животным через зонд в желудок в виде водной суспензии в дозе 100 мг/кг за 1 ч до воспроизведения язв желудка. Через 1 сут после воспроизведения деструкций животных забивали под эфирным наркозом, извлекали желудки и визуально подсчитывали число поражений слизистой оболочки. В качестве препарата сравнения использовали карбенексолон в равной дозе. Результаты экспериментов подвергали статистической обработке, используя Т-критерий Стьюдента. Результаты опытов приведены в табл. 1.

Влияние тритерпеновых 2-дезоксигексопиранозидов (VIа), (IXа) на репаративную регенерацию кожи изучали на крысах на двух моделях кожных ран. В качестве препаратов сравнения использовали метилурацил и глицерризиновую кислоту. Послойные лоскутные раны воспроизводили на боковой поверхности тела крыс после удаления шерстяного покрова. На следующий день определяли среднюю площадь ран, делили животных на группы и начинали лечение 5% мазями препаратов на вазелине (ежедневная обработка). Результаты опытов после статистической обработки приведены в табл. 2.

В следующей серии опытов использовали модель химического ожога, который вызывали на боковой поверхности тела крыс 1–2 каплями концентрированной соляной кислоты. Через 1 сут определяли исходную площадь ожога и начинали лечение 5% мазями гликозидов (VIа), (IXа) на вазелине. Результаты опытов после статистической обработки приведены в табл. 3.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 96-03-33240).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schopke Th., Hiller K. // Pharmazie. 1990. Bd 45. S. 313–342.
2. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк. М.: Наука, 1976. 184 с.
3. Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Васильева Е.В., Толстиков Г.А. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. С. 2061–2062.
4. Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Васильева Е.В., Толстиков Г.А. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. С. 2340–2346.
5. Baltina L.A., Flekhter O.B., Vasiljeva E.V. // Mendeleev Commun. 1996. V. 2. P. 63–64.
6. Friesen R.W., Danishefsky S.J. // J. Am. Chem. Soc. 1989. V. 111. P. 6656–6660.
7. Finney R.S., Tarnoky A.L. // J. Pharm. Pharmacol. 1960. V. 12. P. 49–58.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Ч. II. С. 161–162.
9. Roth W., Pigman W. // Methods Carbohydr. Chem. 1963. V. 2. P. 405–410.
10. Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Путиева Ж.М., Кондратенко Р.М., Краснова Л.В., Толстиков Г.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1996. С. 47–49.
11. Патент 5970638. Япония // Deoxoglycyrrhetic acid. 1984. С. А.: V. 101. № 171562t.
12. Lugemwa F.N., Huang F.-Y., Bently M.D., Mendel M.J., Alford A.R. // J. Agric. Food. Chem. 1990. P. 493–496.
13. Lemieux R.U., Morgan A.R. // Can. J. Chem. 1965. V. 43. P. 2190–2198.

The Synthesis of Triterpene 2-Deoxy- α -D-Hexopyranosides from Glycals and Their Effect on Reparative Processes

L. A. Baltina, O. B. Flekhter, E. V. Vasil'eva, V. A. Davydova,
A. F. Ismagilova, F. S. Zarudii, and G. A. Tolstikov

Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, pr. Oktyabrya 71, Ufa, 450054 Russia

Received July 10, 1996; in final form, December 16, 1996

Abstract—Triterpene 2-deoxy- α -D-hexopyranosides were synthesized by the glycosylation of oleanane triterpene alcohols with D-glucal and D-galactal acetates in the presence of di(sym-collidine)iodonium perchlorate with subsequent deiodination and deacetylation of the resulting 2-deoxy-2-iodo- α -D-glycosides. 2-Deoxy- α -D-arabino- and -lyxo-hexopyranosides of methyl glycyrrhetinate demonstrated pronounced antiulcer activity and stimulated reparative skin regeneration in rats more effectively than glycyrrhizic acid and methyluracil.

Key words: triterpene 2-deoxy- α -D-hexopyranosides, synthesis, di(sym-collidine)iodonium perchlorate, anti-ulcer activity, reparative skin regeneration.