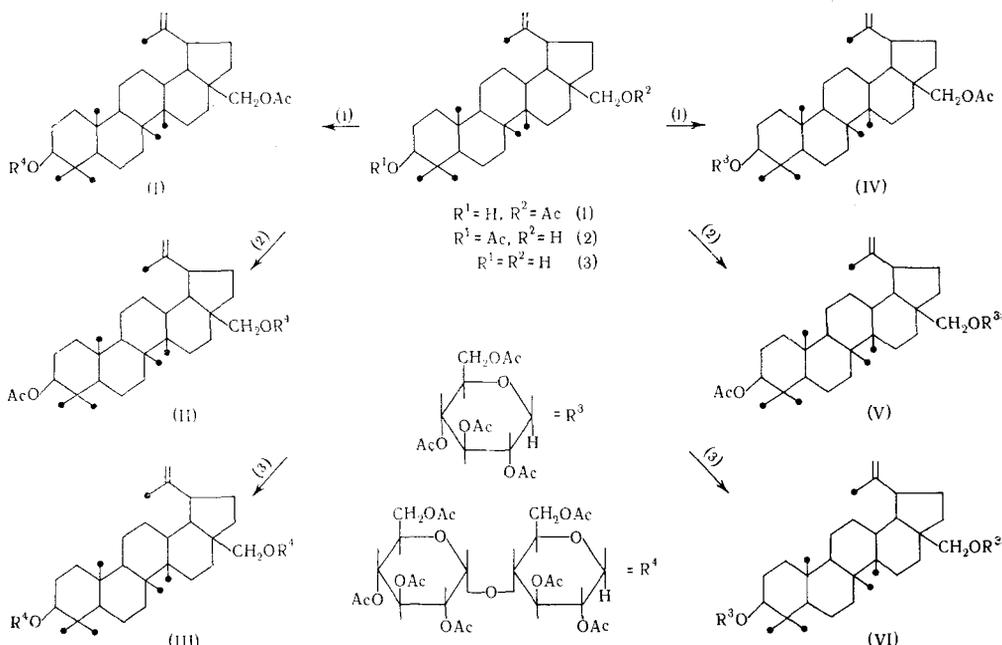


Н. И. УВАРОВА, Г. И. ОШИТОК, В. В. ИСАКОВ, А. К. ДЗИЗЕНКО
член-корреспондент АН СССР Г. Б. ЕЛЯКОВ

СИНТЕЗ ГЛИКОЗИДОВ БЕТУЛИНА

Единственным методом синтеза гликозидов стероидных и тритерпеновых спиртов до сих пор остается реакция Кейннга — Кнорра и ее модификации (1-3). С целью расширения методических возможностей для синтеза этих соединений мы начали систематическое исследование реакции гликозилирования полициклических спиртов ортоэфирами углеводов (9-10). Ортоэфирный метод гликозилирования был разработан Н. К. Кочетковым с сотрудниками (12-16). Принципиальная возможность использования этого метода для синтеза гликозидов показана авторами метода на примере гликозилирования холестерина (11) и олеаноловой кислоты (16).

В настоящей работе приводятся данные гликозилирования ортоэфирами бетулина. Бетулин широко распространен в растительном мире, однако из его гликозидов известен только один, выделенный из *Sophora japonica* (17). Бетулин — доступная и удобная модель для сравнительного изучения реакционной способности в реакции гликозилирования первичного и вторичного гидроксильных групп тритерпеноидов. Гликозилирование бетулина осуществлялось трет.-бутилортоацетатом глюкозы (14) и метилортоацетатом мальтозы (13), в результате которого было получено 6 не известных ранее гликозидов. Бетулин вводился в реакцию конденсации с ортоэфирами в свободном виде или в виде соответствующих ацетатов, согласно схеме:



В табл. 1 приведены результаты элементарных анализов и основные характеристики всех синтезированных в данной работе ацетатов гликозидов.

Как следует из данных табл. 1, температура плавления и полярность у гликозилированных производных бетулина по С-3 выше, чем у произ-

Таблица 1

Соединение	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		Т. пл., °С (C ₂ H ₅ OH)	[α] _D ²⁰ (С) CHCl ₃	R _f	
	С	Н		С	Н			на Al ₂ O ₃ (а)	на SiO ₂ / CaSO ₄ (б)
I	62,92	8,11	C ₅₈ H ₈₆ O ₂₀	63,14	7,85	230—231,5	+62,0 (0,22)	0,37	0,5
II	63,07	8,17	C ₅₈ H ₈₆ O ₂₀	63,14	7,85	149—151	+75,8 (0,29)	0,44	0,41
III	58,64	7,22	C ₈₂ H ₁₁₈ O ₃₆	58,63	7,08	200,5— 203,5	+66,01 (0,45)	0,26	0,32
IV	68,03	8,83	C ₄₆ H ₇₀ O ₁₂	67,78	8,67	177—179	+41,4 (0,24)	0,6	0,63
V	67,59	8,83	C ₄₆ H ₇₀ O ₁₂	67,78	8,67	140—143	+12,0 (0,2)	0,7	0,69
VI	63,22	8,12	C ₅₈ H ₈₆ O ₂₀	63,14	7,85	230—231,0	+6,51 (0,22)	0,5	0,56

Примечание. а — хлороформ—метилэтилкетон 98,5 : 1,5; б — бензол—этилацетат 5 : 2.

Таблица 2

№ опыта	Агликон 1 ммол.	Катализатор, ммоль	Продолжительность реакции, час	Выход конечных продук- тов, %
1	(1)	0,02 HgBr ₂	2,5	I, 63,4
2	(2)	0,02 HgBr ₂	2,5	II, 60,74
3	(3)	0,02 · 2 HgBr ₂	3,5	III, 29,8*; II, 61,5
4	(1)	0,02 перхлората 2,6-лутидиния	0,5	IV, 58,12
5	(2)	0,02 перхлората 2,6-лутидиния	0,5	V, 44,31
6	(3)	0,02 · 2 перхлората 2,6-лутидиния	0,75	VI, 27,1**; V, 28,7; IV, 8,3

* Получено также 0,17 г смеси II и III. ** Получено 0,21 г смеси IV и V.

водных по С-28 (I—II и IV—V). Условия синтеза гликозидов бетулина приведены в табл. 2, из данных которой следует, что выход глюкозида по С-28 выше выхода глюкозида по С-3 (опыты №№ 4—5). Различие в реакционной способности первичного и вторичного гидроксильных групп подтверждается и результатами опытов №№ 3, 6, в которых в реакцию вводился свободный бетулин и гликозилирование по первичному гидроксильному группам происходило более полно. Сравнением опытов №№ 1, 2 и 4, 5 можно сделать вывод, что гликозилирование метилортоацетатом мальтозы протекает полнее, чем гликозилирование трет.-бутилортоацетатом глюкозы. Самое высокое вовлечение бетулина в реакцию гликозилирования наблюдается в опыте № 3, в котором наряду с III образовалось значительное количество II. В этом опыте ортоэфир (2 ммол.) и катализатор HgBr₂ 0,04 ммол. были внесены в 2 приема с интервалом внесения в 1 час. Одновременное введение 2 ммол. ортоэфира в опытах, аналогичных №№ 3 и 6, приводило к низкому выходу целевых продуктов. Побочным продуктом при гликозилировании бетулина и его моноацетатов является диацетат бетулина (18, 19). Как известно, ортоэфирный метод высоко стереоспецифичен и приводит к образованию β-аномеров гликозидов. В данной работе β-конфигурация гликозидной связи была доказана для II, V и VI. В спектрах я.м.р. * (20) β-аномеров характерно наличие дублета в области δ = 4,40—4,70 м.д. с J = 8 гц, обусловленного протоном при гликозидном углеродном атоме, что и наблюдалось в спектрах II, V и VI. В я.м.р. спектре V наблюдается дублетный сигнал при δ = 4,54 м.д. и J = 7,8 гц и одновременно в спектре проявляется сигнал группы CH₂ = в виде дублета δ = 4,62 м.д. и J = 10 гц. На β-гликозид-

* Спектры сняты на приборе HA-100 (Varian) в CDCl₃.

ную связь указывает сдвиг протона H_5 $\delta = 3,65$ м.д. и характер сигнала H_2 , проявляющегося триплетом за счет взаимодействия с протоном C_1 и C_3 атома с $J = 8$ гц, а также сдвиг H_3 . В я.м.р. спектре VI наблюдаются 2 дублета при $\delta = 4,45$ м.д., $J = 7,9$ гц и $\delta = 4,54$ м.д., $J = 7,8$ гц, а сигнал метеновой группы проявляется при $\delta = 4,61$ м.д. и $J = 10$ гц. В II сигнал аномерного протона был идентифицирован после гидрирования двойной связи генина (этилацетат, платиновая чернь) и проявляется как дублет при $\delta = 4,49$ м.д. и $J = 7,9$ гц. Определить однозначно конфигурацию гликозидов I, III и IV в настоящее время не удалось вследствие сложности получаемых спектров.

Источником бетулина служила кора *Betula daurica*. Ацетат бетулина по С-3 был приготовлен омылением диацетата (¹⁸, ¹⁹), т.пл. 239—242° (этанол), $[\alpha]_D^{20} + 35^{\circ},6$ ($C = 0,338$; $CHCl_3$), ацетат бетулина по С-28 — обработкой бетулина смесью уксусный ангидрид — пиридин при 0° 40 мин.; т.пл. 216—218° (этанол), $[\alpha]_D^{20} + 14^{\circ},57$ ($C = 0,107$; $CHCl_3$). Очистка растворителей и приготовление катализаторов описана в (^{11—16}).

Синтез тетрадекаацетата бис-мальтозида бетулина (III). 0,442 г (1 ммол.) бетулина и 0,64 г (1 ммол.) метилортоацетата мальтозы в 10 мл CH_3NO_2 кипятят в колбе, снабженной прямым холодильником и капельной воронкой, с азеотропной отгонкой при постоянном объеме реакционной смеси. После отгонки 2 мл CH_3NO_2 вносят 0,02 ммол. $HgBr_2$ в бензоле и продолжают кипятить в течение 1 часа. Затем добавляют повторно те же количества ортоэфира и катализатора и продолжают кипячение в течение 2,5 час. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток обрабатывают смесью уксусного ангидрида и пиридина для перевода в диацетат непрореагировавшего бетулина. После обычной обработки продукты реакции хроматографируют на Al_2O_3 , элюируя системой петролейный эфир — бензол (3 : 7) → бензол → хлороформ.

Синтез октаацетата бис-глюкозида бетулина (VI). 1 ммол. бетулина и 1 ммол. трет.-бутилортоацетата глюкозы нагревают в 12 мл хлорбензола. После отгонки 2 мл растворителя вносят 0,02 ммол. перхлората 2,6-лугидиния в 2 мл дихлорэтана и продолжают кипячение с азеотропной разгонкой 15 мин. Повторно вносят ортоэфир и катализатор в том же количестве и кипятят еще 30 мин. Далее поступают так же, как в предыдущем опыте.

Институт биологически активных веществ
Дальневосточного научного центра
Академии наук СССР
Владивосток

Поступило
27 VII 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ E. A. A. Mustafa, M. V. E. Fayeh, Egypt. J. Chem., 2, № 8, 251 (1959).
- ² E. Hardegger, M. J. Leeman, F. G. Robinet, Helv. chim. acta, 35, 824 (1952).
- ³ G. G. Schneider, Carbohyd. Res., 17, 499 (1971). ⁴ G. G. Schneider, Carbohyd. Res., 12, № 3, 369 (1970). ⁵ H. H. Wotiz, E. Smakula et al., J. Am. Chem. Soc., 81, № 7, 4704 (1959). ⁶ R. Emiliozzi, C. R., 258, 3875 (1964). ⁷ А. М. Юодвиршис, А. Т. Трощенко, Хим. природн. соед., № 6, 405 (1966); № 1, 13 (1968). ⁸ А. М. Юодвиршис, А. Т. Трощенко, Изв. СО АН СССР, сер. хим. наук, № 4, в. 2, 129 (1969). ⁹ Г. Б. Еляков, Н. И. Уварова и др., Химико-фарм. журн., 5 (1969).
- ¹⁰ Н. И. Уварова, Г. И. Ошиток, Г. Б. Еляков, Актуальные проблемы изучения эфирно-масличных растений и эфирных масел. Тез. докл. II симпозиума, Кишинев, 1970, стр. 67. ¹¹ А. Я. Хорлин, А. Ф. Бочков, Н. К. Кочетков, Хим. природн. соед., 6 (1966). ¹² Н. К. Кочетков, А. Я. Хорлин, А. Ф. Бочков, Tetrahedron, 23, 693 (1967). ¹³ Н. К. Кочетков, А. Я. Хорлин и др., ЖОХ, 33, 1272 (1967). ¹⁴ Н. К. Кочетков, А. Ф. Бочков, Т. А. Соколовская, ДАН, 187, 96 (1969). ¹⁵ Н. К. Кочетков, А. Ф. Бочков, Т. А. Sokolovskaya, Carbohyd. Res., 16, 17 (1971). ¹⁶ Н. К. Кочетков, А. Я. Хорлин и др., Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, стр. 41. ¹⁷ T. Karigone, S. Ishimasa, T. Shiomi, J. Pharm. Soc. Japan, 76, 1210 (1956). ¹⁸ L. Ruzicka, A. H. Lambertson, E. W. Christie, Helv. chim. acta, 21, 1706 (1938). ¹⁹ I. Simonsen, The Terpenes, 6, Cambridge, 1937, p. 289. ²⁰ M. Mamsui, M. Okada, Chem. Pharm. Bull., 19 (2), 395 (1971).