

СИНТЕЗ ПРИРОДНЫХ АРИЛГЛИКОЗИДОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ВАНИЛИНОВОГО И 3,4-ДИГИДРОКСИБЕНЗИЛОВОГО СПИРТОВ

Д.Л. Аветян

Научный руководитель: старший преподаватель, к. х. н. Е.В. Степанова
Национальный исследовательский Томский политехнический университет
E-mail: ave.dave@mail.ru

Арилгликозиды – малотоксичные и высокоэффективные природные соединения, выделяемые из растительного сырья, потенциально обладающие высокой биологической активностью, и привлекательные для применения в медицинской практике. Однако, экстракты растительного сырья, из которых можно выделить арилгликозиды, являются многокомпонентными системами, что затрудняет выделение индивидуальных компонентов в количествах достаточных для фармакологического изучения.

Таким образом, целью нашей работы является разработка методов синтеза природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксибензилового спиртов, которые являются вторичными метаболитами растений таких семейств, как *Orchidaceae*, *Lamiaceae*, *Nelumbo*, и других.

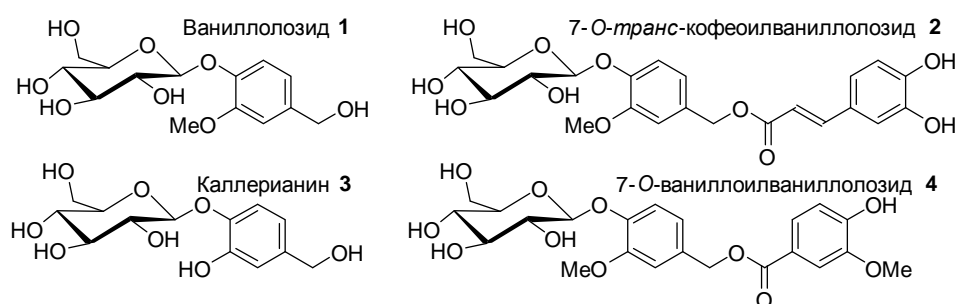


Рис. 1. Рассматриваемые арилгликозиды

Одним из таких гликозидов является ваниллолозид **1** (рис. 1), содержащийся в тычинках лотоса орехоносного, корнях колокольчика, листьях груши Каллери, и других растениях, по результатам биологических тестов [1] обладает ингибирующим эффектом по отношению к ацетилхолинэстеразе, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного препарата в лечении болезни Альцгеймера. Кроме того, было показано, что это соединение обладает цитотоксичной активностью, в особенности против раковых клеток HeLa (рак шейки матки) и MCF-7 (рак молочной железы) [2].

Помимо ваниллолозида **1** из некоторых растений, в частности стрихноса (*Strychnos axillaris* Colebr.), были выделены 7-*O*-*транс*-кофеоилваниллолозид **2**, каллерианин **3** (рис. 1) и другие гликозиды, также обладающие специфичной фармакологической активностью [3].

Перечисленные арилгликозиды были выделены из растений, что требовало больших затрат природного, зачастую труднодоступного сырья, а выходы составляли лишь несколько миллиграмм. При этом, в химическом синтезе есть возможность использовать более доступные и дешёвые субстраты, получая при этом, более высокие выходы. Кроме того, синтетическим путём можно модифицировать полученные гликозиды, улучшая их свойства, или получая новые, неизвестные ранее продукты, например, 7-*O*-бензоилваниллолозид **4** (рис. 1), впервые предложенный нами.

Для синтеза целевых соединений мы разработали методику, предполагающую использование в качестве начального субстрата глюкозу (из которой получали ацетобромглюкозу (АБГ) – гликозил-донор), и формилфенолов. Так, для получения промежуточного соединения **7** ванилин **5** (рис. 2) гликозилировали АБГ по методу Кёнингса–Кнорра [4], с применением оксида серебра Ag₂O, что позволило добиться довольно больших выходов (60%). Однако гликозилирование протокатехового альдегида **6** в этих же условиях невозможно, поэтому его гликозилировали с применением раствора щёлочи в ацетоне с выходом 20% [5]. На следующей стадии полученные альдегиды **7**, **8** восстанавливали до спиртов **9** и **10**, соответственно, боргидридом натрия (NaBH₄) в межфазовых условиях [6]. Реакции снятия защитных ацетильных групп гликозидов **9** и **10** были проведены в присутствии метилата натрия с получением ваниллолозида **1** (70%) и каллерианина **3**, соответственно.

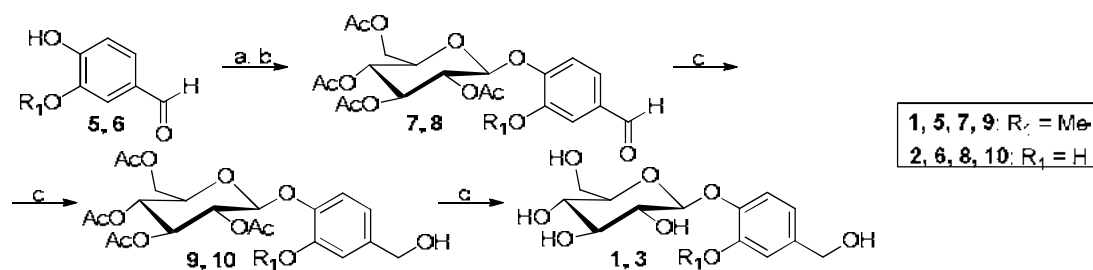


Рис. 2. Схема синтеза целевых гликозидов **1** и **3**: а – Ag₂O, АБГ, хиолин, 2 ч (60%); б – NaOH (2н)/ацетон, атм. N₂, 8 ч (20%); с – NaBH₄, СТМАВ, CHCl₃, H₂O, RT, 4 ч (68% по **9**); д – MeOH, MeONa, 10 мин (70%)

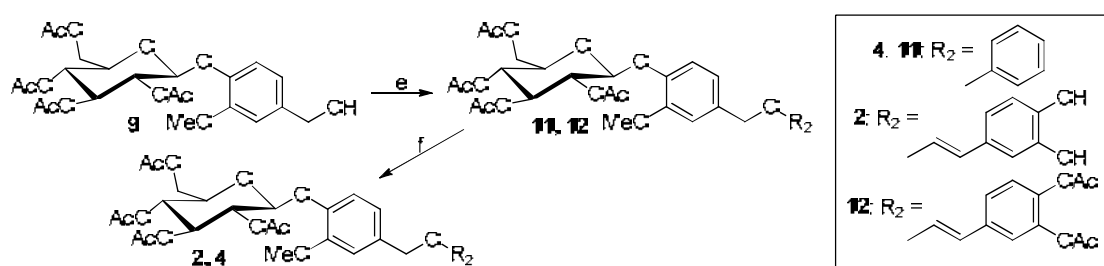


Рис. 3. Схема синтеза целевых гликозидов **2** и **4**: е – R₂COCl, Py, CHCl₃, 24 ч; ф – HCl/EtOH/H₂O (1:3:1)

Для получения ацил-производных ваниллозида **1** нельзя его ацилировать напрямую, поскольку гидроксильные группы глюкозы достаточно реакционноспособны, для этого необходимо использовать промежуточный гликозид **9**, так как он содержит только один свободный гидроксил (в агликоне). Так, перацетат 7-*O*-*транс*-кофеилваниллозида **11** был получен из соединения **9** (рис. 3) ацилированием хлорангидридом диацетата кофейной кислоты. Аналогичная реакция с хлорангидридом бензойной кислоты была проведена для получения перацетата 7-*O*-бензоилваниллозида **12**.

На последней стадии – стадии получения целевых гликозидов **2** и **4** (рис. 3) – производилось селективное удаление ацетильных групп системой HCl/EtOH/CHCl₃ (1:3:1) [7]. Эта система позволяет селективно гидролизовать ацетильные защитные группы, сохраняя при этом другие сложноэфирные связи, присутствующие в гликозидах **11** и **12**.

Таким образом, нами впервые были синтезированы следующие арилгликозиды: ваниллозид **1**, 7-*O*-*транс*-кофеилваниллозид **2**, каллерианин **3**, 7-*O*-бензоилваниллозид **4**.

Список литературы

1. Jung H.A. et al. Selective cholinesterase inhibitory activities of a new monoterpene, diglycoside and other constituents from *Nelumbo nucifera* stamens // *Biol. Pharm. Bull.* – 2010. – Vol. 33, No. 2. – P. 267–272.
2. Argyropoulou A. et al. Polar constituents of *Marrubium thessalum* Boiss. & Heldr. (Lamiaceae) and their cytotoxic/cytostatic activity // *Phytother. Res.* – 2012. – Vol. 26. – P. 1800–1806.
3. Qing-Hu W. et al. Anti-inflammatory effects and structure elucidation of two new compounds from *Astragalus membranaceus* (fisch) Bge. var. *mongholicus* (Bge) Hsiao // *J. Mol. Struct.* – 2014. – Vo. 1074. – P. 284–288
4. Igarashi K. The Koenigs–Knorr reaction // *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* – 1977. – Vol. 34. – P. 243–283.
5. Ferrari E. et al. Synthesis, cytotoxic and combined cDDP activity of new stable curcumin derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, No. 8. – P. 3043–3052.
6. Stepanova E.V. et al. Synthesis of acyl derivatives of salicin, salirepin, and arbutin // *Carbohydr. Res.* – 2014. – Vol. 388. – P. 105–111.
7. Belyanin M.L. et al. First total chemical synthesis of natural acyl derivatives of some phenolglycosides of the family Salicaceae // *Carbohydr. Res.* – 2012. – Vol. 363. – P. 66–72.