



УДК 547.435'455.623.057

АМИДЫ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КИСЛОТ И (2S,3S)-2-АМИНО-3-О-АЦЕТИЛ-1-О-(2,3,4,6-ТЕТРА-О-АЦЕТИЛ-β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛ)ОКТАДЕКАН-1,3-ДИОЛА, МОДЕЛИРУЮЩЕГО СТРОЕНИЕ ПРИРОДНЫХ ЛИЗОЦЕРЕБРОЗИДОВ

© 1997 г. А. Г. Толстикова[#], О. В. Толстикова, Т. Б. Хлебникова, Г. А. Толстикова**Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН,
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 5;***Новосибирский институт органической химии СО РАН,
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9*

Поступила в редакцию 18.06.96 г.

На основе превращений (4S,5R)-4-ацетокси-5-гидрокси-6-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-гликопиранозилокси)гекс-2-енала синтезирован (2S,3S)-2-амино-3-О-ацетил-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-гликопиранозил)октадекан-1,3-диол, использованный в качестве хирального аминокомпонента для построения молекул амидов (гликозилцерамидов) с участием β-глицерризиновой кислоты и (5Z,13E)-16-(3-хлорфенокси)-9α,11α,15α-тригидрокси-17,18,19,20-тетранор-5,13-простадиеновой кислоты (клопростенола).

Ключевые слова: амиды, лизоцереброзиды, гликофинголипиды, β-глицерризиновая кислота.

Среди подходов, обеспечивающих эффективный поиск новых лекарственных средств и других физиологически активных препаратов, центральное место занимают химические трансформации природных соединений и полный синтез их структурных аналогов. В обоих случаях объектом внимания являются вещества, биологическая активность которых достоверно подтверждена и требует целенаправленного закрепления. Последнее может быть достигнуто либо значительным изменением структуры молекулы исследуемого природного соединения, либо путем “косметических” преобразований, включающих получение солей, простых и сложных эфиров, амидов, гликопептидов, молекулярных комплексов и др.

Такая “косметическая” трансформация представляется нам чрезвычайно актуальной, поскольку среди модификантов и синтетических аналогов природных соединений обнаружено немало веществ, перспективных для химиотерапии различных заболеваний, в том числе СПИДа. В этом плане большое внимание уделяется группе соединений, в которую входят тритерпеновый гликозид – β-глицерризиновая кислота (ГК), природные гликофинголипиды, их производные и синтетические аналоги.

Сокращения: ГК – 15β-глицерризиновая кислота.

[#] Автор для переписки (тел.: 7 (383-2) 39-73-50; факс: 7 (383-2) 35-57-56).

Действительно, моноаммониевая соль ГК, известная под названием препарата “Глицирам”, используется в качестве эффективного антиаллергического и антигерпесного средства [1]. Описан синтез гликопептидов ГК, проявляющих высокую противоязвенную и противовоспалительную активность [2–4]. Свойствами гепатопротектора обладает пентасульфат ГК [5]. В качестве клинически приемлемых средств лечения инфекционных гепатитов группы В зафиксированы водорастворимые комплексы ГК с аминокислотами [6]. На основе молекулярных комплексов ГК с простагландинами получен новый класс утеротонически активных веществ [7].

Химические модификации мембранотропных гликофинголипидов, их структурных элементов – церамидов и сфингозиновых оснований – нередко приводят к получению соединений с фармакологически ценными свойствами. Так, (2-азидо-2-дезоксиглюкопиранозил)церамиды, различающиеся длиной липофильной цепи, являются высокоактивными канцеростатиками [8]. В этом же качестве патентуются морфолиноцерамиды [9]. Вирицидную активность в отношении ретровируса ВИЧ обнаружили пентасульфаты нативных цереброзидов [10]. Среди синтетических аналогов следует выделить фторсодержащие изостеры сфингозина, способные ингибировать протеинкиназу С [11], а также N-диметил- и N-триметилсфингозины,

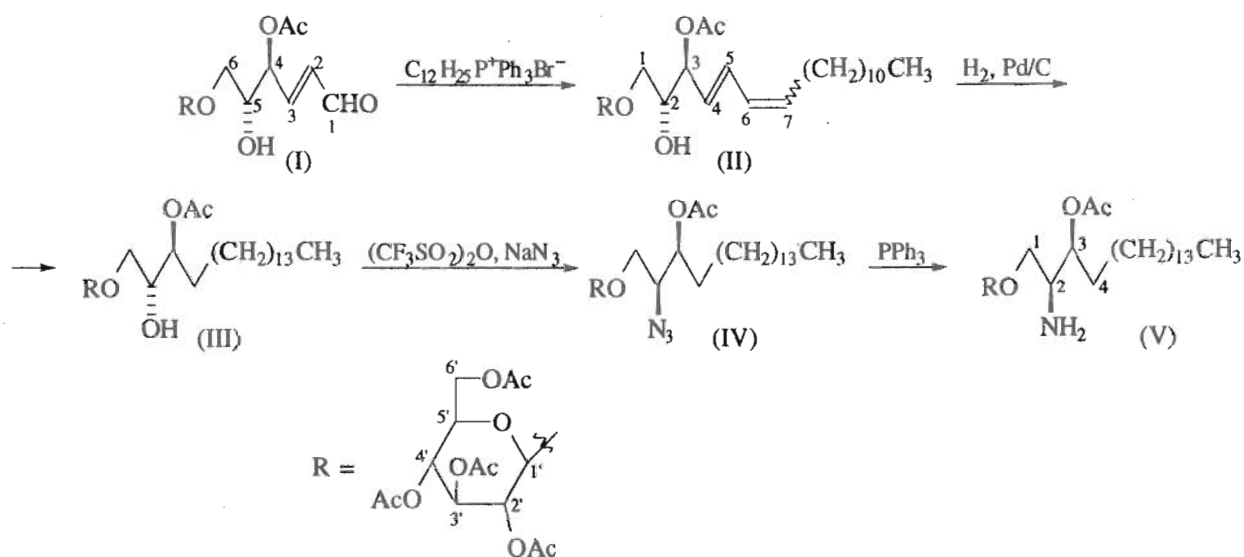


Схема 1.

запатентованные в качестве противоопухолевых препаратов [12].

Краткий обзор литературных данных, посвященных трансформациям ГК и гликофинголипидов, позволяет судить о степени важности проведения подобных исследований в плане создания принципиально новых лекарственных препаратов.

Продолжая работы по синтезу структурных аналогов гликофинголипидов [13, 14], мы сосредоточили усилия на построении молекул нетривиальных глюкозилцерамидов с участием производных ГК (VI, VII) и (5*Z*,13*E*)-16-(2-хлорфеноксид)-9 α ,11 α ,15 α -тригидрокси-17,18,19,20-тетранор-5,13-простадиеновой кислоты (IX). В качестве ключевого аминокомпонента решено было синтезировать (2*S*,3*S*)-2-амино-3-О-ацетил-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)октадекан-1,3-диол (V), являющийся пентаацетатом O-гликозилированного стереоизомера нативного (2*S*,3*R*)-сфинганина [15]. Для получения соединения (V) мы воспользовались методологией, базирующейся на кислотной дециклизации гликалей из дисахаридов в O-гликозилированные α , β -ненасыщенные альдегиды. Олефинирование последних различными фосфоранами и фосфонатами предлагалось нами ранее как удобный препаративный метод синтеза O-гликозидов с полифункциональными алифатическими агликонами [16–18].

В описываемом случае сочетание (4*S*,5*R*)-4-ацетокси-5-гидрокси-6-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозилокси)гекс-2-енала (I) (получен дециклизацией гекса-О-ацетил-D-генциобиала согласно работе [18]) с фосфораном, генерированным *in situ* действием *n*-BuLi на додецилтрифенилфосфонийбромид в THF, привело к диено-

вому O-гликозиду (II) (56%) в виде смеси *Z*, *E*-изомеров по Δ^6 -связи в соотношении 9 : 1 в пользу 4*E*,6*Z*-изомера*. Его конфигурация однозначно подтверждается вицинальными КССВ протонов при Δ^4 - и Δ^6 -связях, равными соответственно 15.2 и 11.0 Гц. Исчерпывающее гидрирование двойных связей в соединении (II) над катализатором Pd/C в этаноле позволило получить насыщенный O-гликозид (III) (90%), β -конфигурация которого подтверждается сигналом при 100.75 м. д. в спектре ^{13}C -ЯМР [19].

Синтез промежуточного азида (IV) осуществили путем двухстадийного перехода, включавшего взаимодействие O-гликозида (III) с ангидридом трифторметансульфокислоты в присутствии пиридина и дальнейшую, без выделения, обработку продукта реакции азидом натрия при добавлении диметилформаида. Выход соединения (IV) после хроматографической очистки составил 74%.

Гликозилированный аминокдиол (V) приготовили восстановлением азида (IV) с помощью PPh₃ при нагревании в растворе безводного бензола. В спектре ^{13}C -ЯМР соединения (IV) атом C2 резонирует при 63.25 м. д., в то время как сигнал аналогичного атома в спектре амина (V) смещается в область сильного поля на 8.6 м. д. (схема 1).

В качестве основного способа получения N-ацилатов мы запланировали метод активированных эфиров, достаточно полно изученный на примерах сочетания трис-N-оксисукцинимидного и трис-N-оксисбензотриазольного эфиров ГК с первичными алкиламинами, биогенными аминокислотами, олигопептидами [20]. Как известно, этот метод позволяет избежать предварительной защиты

* Данные ^1H -ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ.

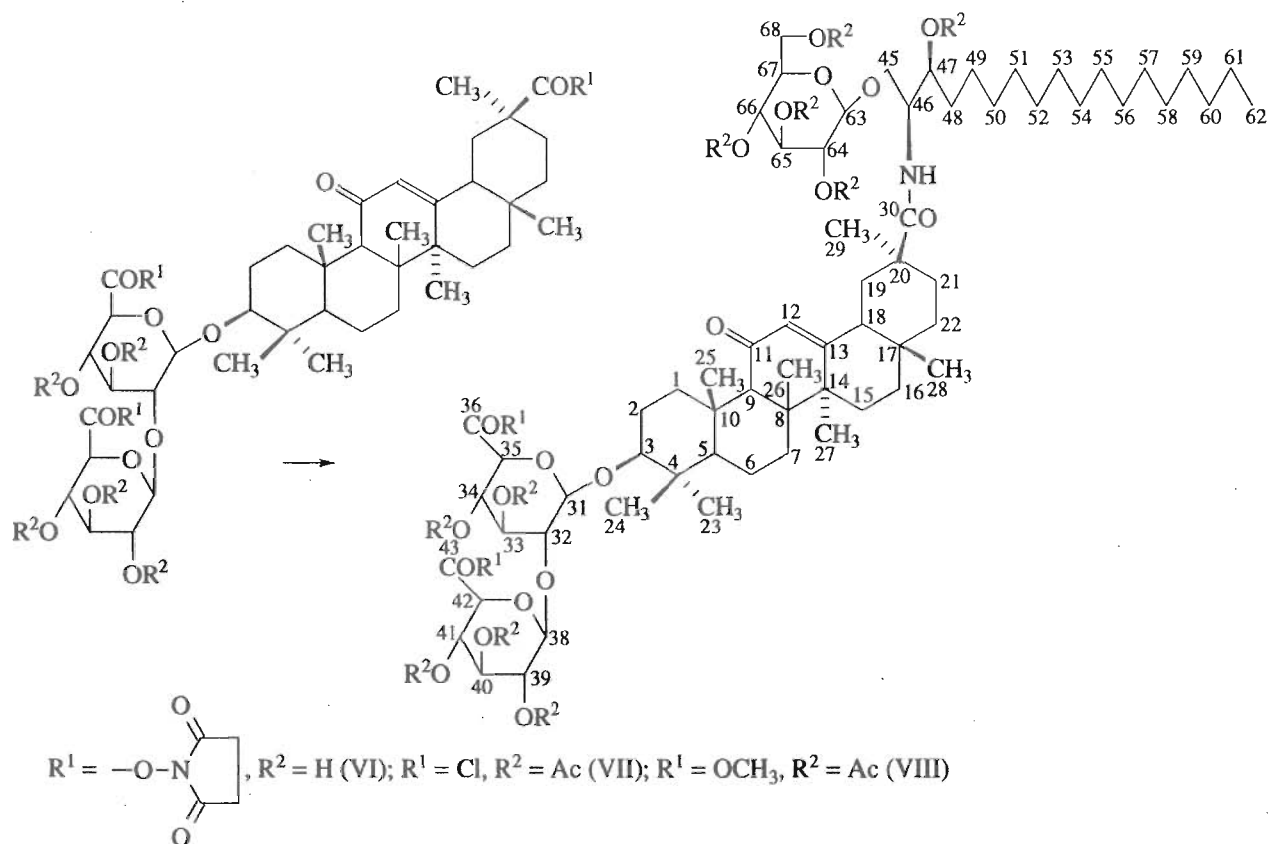


Схема 2.

гидроксильных групп в гидроксикислотах, вовлекаемых в реакцию N-ацилирования с полифункциональными аминами. Альтернативный вариант предусматривал использование хлорангидридного метода в случае с ГК.

Поскольку первым объектом для трансформаций мы выбрали ГК, то на ее основе были приготовлены трис-N-оксисулцинимидный эфир (VI) и трихлорангидрид пентаацетата (VII), идентичные описанным в работе [20] (схема 2). Однако все попытки вовлечь эфир (VI) в реакцию с амином (V) приводили к образованию смесей полярных продуктов, разделение которых оказалось трудновыполнимой задачей, даже после этерификации с помощью диазометана. В то же время кипячение трихлорангидрида ГК (VII) со стехиометрическим количеством амина (V) в THF и последующая обработка реакционной смеси эфирным раствором диазометана завершили получение амида (VIII) (64%). Подобное избирательное N-ацилирование ГК наблюдалось при взаимодействии хлорангидрида (VII) с некоторыми алифатическими аминами [20]. Строение конъюгата (VIII) подтверждается данными элементного анализа, ^{13}C -ЯМР- и УФ-спектроскопии.

Наличие в УФ-спектре максимума поглощения в области 248 нм свидетельствует в пользу со-

пряженной системы енонового хромофора, характерного для фрагмента глицирризиновой кислоты. Параметры спектра ^{13}C -ЯМР соединения (VIII) в основном совпадают с таковыми в спектрах, записанных для индивидуальных пентаацетата триметилового эфира ГК [21] и амина (V). При сравнительном анализе в качестве диагностических использовались сигналы атомов углерода, расположенные при 14.10 (C62), 16.56, 17.60, 18.90 (C24–C26), 29.30–29.56 (C50–C59), 41.20–48.60 м. д. (C18–C20, C8, C14)*. Группы сигналов при 52.69, 52.92 и 170.12, 170.20 м. д. соответствуют атомам углерода метоксикарбонильных групп глюкуроновых фрагментов. Сигнал при 53.17 м. д. отвечает атому C46 липофильной части аминного компонента. Резонансный сигнал при 91.21 м. д., характерный для производных ГК [21], подтверждает β -конфигурацию (C3 \rightarrow C31)-O-гликозидной связи [22]. Сигналы при 101.84, 103.01, 105.14 м. д. принадлежат атомам углерода аномерных центров углеводных фрагментов, имеющих β -конфигурацию. Слабопольные сигналы при 128.66, 167.84 и 200.07 м. д. отвечают атомам

* Нумерация атомов углерода в молекуле соединения (VIII) в схеме 2 сделана для удобства отнесения сигналов спектра ^{13}C -ЯМР и не соответствует правилам, установленным IUPAC.

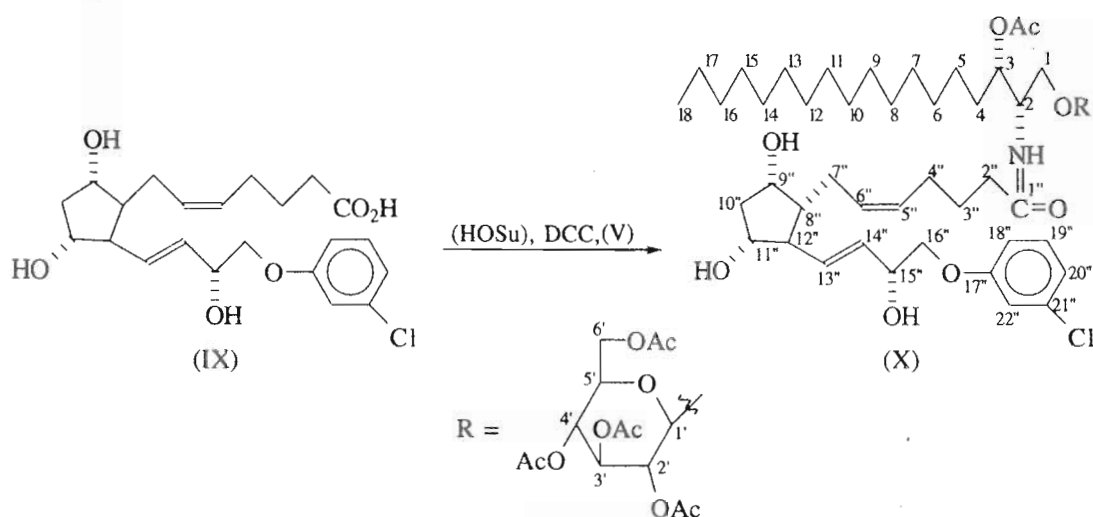


Схема 3.

углерода енонового фрагмента молекулы. Идентификация соединения (VIII) с помощью спектров ^1H -ЯМР, даже с привлечением гомоядерной двумерной спектроскопии, не позволила получить корректные данные ввиду сложного характера перекрывания резонансных сигналов, расположенных в интервалах δ 4.0–6.0 и 2.0–3.9 м. д.

Несмотря на неудачный результат эксперимента, связанного с применением метода активированных эфиров, мы рискнули повторить его на примере сочетания амина (V) с клопростенолом (IX) (схема 3). Чрезвычайная лабильность последнего в условиях реакции получения хлорангидридов кислот не позволяла рассчитывать на альтернативный вариант. В то же время обработка клопростенола двукратным молярным избытком *N*-гидроксисукцинимидом в присутствии дициклогексилкарбодимида в THF с последующим добавлением амина (V) привела к амиду (X) (32%). В его спектре ^{13}C -ЯМР резонансные сигналы при 50.32, 72.54, 42.76, 77.58 и 55.62 м. д. соответствуют атомам углерода замещенного циклопентанового кольца, что не противоречит известным данным [23]. Сигнал атома C2, связанного с амидным атомом азота, наблюдается при 52.38 м. д. Атому углерода аномерного центра отвечает резонансный сигнал при 101.08 м. д., подтверждающий β -конфигурацию (C1 \rightarrow C1')-O-гликозидной связи в молекуле. Атомам углерода Δ^5 - и Δ^{13} -связей соответствуют сигналы при 128.10, 129.15, 129.72 и 134.95 м. д.

Таким образом, используя в качестве реакционных компонентов (2*S*,3*S*)-2-амино-3-О-ацетил-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)октадекан-1,3-диол (V), с одной стороны, и производные ГК (VII) и клопростенола (IX) – с другой, получили новую группу фармакологичес-

ки перспективных веществ, являющихся модифицированными глюкоцереброзидами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР записаны на приборах Bruker AM-300 и Bruker CXP-300 с рабочей частотой 300 и 75 МГц соответственно в дейтерохлороформе (соединения II–V) и дейтерометаноле (соединения VIII, X) с тетраметилсианом (внутренний стандарт), приведены химические сдвиги (δ , м. д.) и константы спин-спинового взаимодействия (J , Гц). УФ-спектр соединения (VIII) записан в растворе этанола на спектрометре Specord M-400. Углы оптического вращения измеряли на поляриметрах Perkin-Elmer 241C и Polamat-A. Анализ соединения (II) методом ВЭЖХ выполняли на хроматографе DuPont 8800 (адсорбент – Zorbax Sil, детектор – рефрактометр R-401) в системе гексан–этилацетат (10 : 1). Анализ продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck), детектирование проводили с помощью 10% раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой концентрированной H_2SO_4 либо 10% раствора фосфорно-молибденовой кислоты в этаноле с последующей термической обработкой пластинок. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel (70–230 меш) (Merck). Додецилтрифенилфосфонийбромид синтезировали путем нагревания додецилбромидом с PPh_3 в растворе ацетонитрила. В опытах использовали коммерческие трифенилфосфин, азид натрия, ангидрид трифторметансульфокислоты (Janssen), *N*-гидроксисукцинимид и дициклогексилкарбодимида (Merck). Выходы приведены на хроматографически чистые продукты.

(2*R*,3*S*,4*E*,6*Z*)-3-О-Ацетил-2-гидрокси-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)октадекан-4,6-диен-1,3-диол (II). К перемешиваемой

сuspензии 0.73 г (1.4 ммоль) додецилтрифенилфосфонийбромид в 10 мл безводного THF (-78°C , аргон) по каплям прибавляли 0.45 мл (1.4 ммоль) 3.2 н. раствора $n\text{-BuLi}$ в гексане. Образовавшийся ярко-оранжевый раствор иллада перемешивали 0.5 ч при -78°C , затем прибавляли 0.5 г (0.96 ммоль) альдегида (I) [18] в 1 мл безводного THF, перемешивали 2 ч при -78°C и оставляли на ночь в холодильнике (-20°C). Реакционную смесь нагревали до 0°C , разбавляли 10 мл диэтилового эфира, промывали 5% HCl (5 мл), водой (2×10 мл), насыщенным раствором NaCl (5 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (этилацетат-гексан, 2 : 1). Получали 0.32 г (54%) соединения (II), $[\alpha]_D^{20} +14.0^{\circ}$ (c 0.8, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР: 0.87 (3H, т, J 6.9, H18), 1.29–1.54 (18H, м, H9–H17), 2.0, 2.03, 2.04, 2.06, 2.08 (15H, 5с, $5\text{CH}_3\text{CO}$), 2.25 (2H, м, H8), 3.64 (1H, дд, $J_{1a,2}$ 6.5, $J_{\text{гем}}$ 11.0, H1a), 3.75 (2H, м, H5', OH), 3.95 (1H, дд, $J_{1b,2}$ 4.5, $J_{\text{гем}}$ 11.0, H16), 4.10 (1H, дд, $J_{6'a,5}$ 7.2, $J_{\text{гем}}$ 12.5, H6'a), 4.25 (1H, дд, $J_{6'b,5}$ 4.7, $J_{\text{гем}}$ 12.5, H6'b), 4.52 (1H, д, $J_{1',2'}$ 7.9, H1'), 5.00–5.07 (2H, м, H2', H4'), 5.12–5.25 (2H, м, H2, H3'), 5.45 (1H, дд, $J_{3,2}$ 6.0, $J_{3,4}$ 3.2, H3), 5.52 (1H, дт, $J_{7,6}$ 11.0, $J_{7,8}$ 6.9, H7), 5.61 (1H, дд, $J_{4,3}$ 3.0, $J_{4,5}$ 15.2, H4), 5.94 (1H, дд, $J_{6,5}$ 10.6, $J_{6,7}$ 11.0, H6), 6.64 (1H, дд, $J_{5,4}$ 15.2, $J_{5,6}$ 10.6, H5).

(2R,3S)-3-О-Ацетил-2-гидрокси-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)октадекан-1,3-диол (III). Соединение (II) (0.2 г, 0.32 ммоль) гидрировали в 5 мл этанола над 0.03 г 10% Pd/C. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали (этилацетат-гексан, 2 : 1). Получили 0.18 г (90%) соединения (III), $[\alpha]_D^{22} +9.2^{\circ}$ (c 0.1, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР: 0.92 (3H, т, J 6.9, H18), 1.28–1.40 (26H, м, H5–H17), 1.57 (2H, м, H4), 2.03, 2.05, 2.07, 2.11, 2.15 (15H, 5с, $5\text{CH}_3\text{CO}$), 3.90 (2H, м, H5', OH), 4.02 (1H, дд, $J_{1a,2}$ 6.4, $J_{\text{гем}}$ 11.7, H1a), 4.17 (1H, дд, $J_{6'a,5}$ 6.9, $J_{\text{гем}}$ 12.0, H6'a), 4.27 (1H, дд, $J_{6'b,5}$ 4.5, $J_{\text{гем}}$ 12.0, H6'b), 4.35 (1H, дд, $J_{1b,2}$ 4, $J_{\text{гем}}$ 11.7, H16), 4.57 (1H, д, $J_{1',2'}$ 8, H1'), 5.02–5.07 (2H, м, H2', H4'), 5.10–5.27 (2H, м, H2, H3'). Спектр ^{13}C -ЯМР: 14.17 (C18), 20.03, 20.25, 2.58, 20.78, 20.89 ($5\text{CH}_3\text{CO}$), 22.64 (C17), 25.54 (C5), 29.26, 29.32, 29.48, 29.54, 29.60, 29.62, 29.69 (C6–C15), 31.92 (C16), 33.72 (C4), 61.90 (C6'), 68.43 (C2'), 70.82, 71.12, 72.04, 72.20, 72.40, 72.80 (C1–C3, C3'–C5'), 100.75 (C1'), 169.32, 169.42, 169.70, 169.96, 170.25 ($5\text{CH}_3\text{CO}$).

(2S,3S)-2-Азидо-3-О-ацетил-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)октадекан-1,3-диол (IV). К охлажденному раствору (-15°C , аргон) 0.2 г (0.32 ммоль) соединения (III) в 2 мл безводного CH_2Cl_2 прибавляли 0.05 мл (0.4 ммоль) свежеперегнанного пиридина и 0.054 мл (0.32 ммоль) ангидрида трифторметансульфокислоты. Реакционную

смесь перемешивали 20 мин при -15°C , добавляли 0.8 мл диметилформамида, 0.04 г (0.6 ммоль) NaN_3 и перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (10 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (этилацетат-гексан, 2 : 3). Получали 0.15 г (74%) азиды (IV), $[\alpha]_D^{18} +3.5^{\circ}$ (c 1.1, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР: 0.89 (3H, т, J 6.9, H18), 1.32–1.62 (28H, м, H4–H17), 2.05, 2.07, 2.08, 2.11, 2.13 (15H, 5с, $5\text{CH}_3\text{CO}$), 3.62 (1H, м, H2), 3.85 (1H, м, H5'), 3.92–4.20 (3H, м, H1, H6'a), 4.30–4.40 (2H, м, H6'b, H3), 4.56 (1H, д, J 7.9, H1'), 4.89 (1H, м, H2'), 5.05 (1H, м, H4'), 5.18 (1H, м, H3'). Спектр ^{13}C -ЯМР: 14.11 (C18), 20.12, 20.28, 20.49, 20.58, 20.60 ($5\text{CH}_3\text{CO}$), 22.63 (C17), 24.92 (C5), 29.24, 29.36, 29.41, 29.52, 29.60 (C6–C15), 32.00 (C16), 33.81 (C4), 61.92 (C6'), 63.25 (C2), 66.93 (C1), 68.46 (C2'), 71.10 (C4'), 72.18 (C3'), 72.46 (C5'), 73.85 (C3), 101.05 (C1'), 169.35, 169.43, 169.47, 169.97, 170.27 ($5\text{CH}_3\text{CO}$).

(2S,3S)-2-Амино-3-О-ацетил-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)октадекан-1,3-диол (V). К раствору 0.2 г (0.3 ммоль) азиды (IV) в 10 мл безводного бензола прибавляли 0.1 г (0.35 ммоль) перекристаллизованного PPh_3 и перемешивали 2 ч при 45°C . К реакционной смеси прибавляли 0.1 мл H_2O и перемешивали ее дополнительно 4 ч (45°C), затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (хлороформ-метанол, 10 : 1). Получали 0.16 г (86%) соединения (V), $[\alpha]_D^{20} +0.64^{\circ}$ (c 4.0, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР: 0.88 (3H, т, J 6.9, H18), 1.27–1.68 (28H, м, H4–H17), 2.00, 2.03, 2.05, 2.08, 2.11 (15H, 5с, $5\text{CH}_3\text{CO}$), 2.86 (2H, м, NH_2), 3.56 (1H, дд, $J_{1a,2}$ 6.5, $J_{\text{гем}}$ 11.0, H1a), 3.69 (1H, дд, $J_{1b,2}$ 4.5, $J_{\text{гем}}$ 11.0, H16), 3.82 (1H, м, H5'), 4.12–4.45 (4H, м, H2, H6', H3), 4.62 (1H, д, $J_{1',2'}$ 7.9, H1'), 4.91 (1H, м, H2'), 5.03 (1H, м, H4'), 5.21 (1H, м, H3'). Спектр ^{13}C -ЯМР: 14.18 (C18), 20.22, 20.29, 20.62, 20.72, 20.80 ($5\text{CH}_3\text{CO}$), 22.72 (C17), 25.00 (C5), 29.25, 29.48, 29.53, 29.62 (C6–C15), 31.93 (C16), 33.78 (C4), 54.62 (C2), 61.78 (C6'), 67.07 (C1), 68.42, 70.65, 71.28, 72.30, 72.90 (C2'–C5', C3), 100.97 (C1'), 169.28, 169.35, 169.47, 169.82, 170.01 ($5\text{CH}_3\text{CO}$).

Амид (VIII). К раствору 0.2 г (0.18 ммоль) трихлорангидрида пентаацетата ГК (VII) в 8 мл безводного THF прибавляли раствор 0.33 г (0.54 ммоль) амина (V) в 2 мл THF. Реакционную смесь кипятили 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали при перемешивании в 5% водный раствор HCl (5 мл). Образовавшийся вязкий осадок отфильтровывали, растворяли в 5 мл смеси диэтилового

эфира с метанолом (10 : 1) и обрабатывали эфирным раствором диазометана, упаривали, остаток хроматографировали (хлороформ-метанол, 9 : 1). Получали 0.18 г (64%) амида (VIII). $[\alpha]_D^{18} +32^\circ$ (с 0.6, MeOH). УФ-спектр (λ_{\max} , нм, lg ϵ): 252 (4.08). Спектр ^{13}C -ЯМР: 14.10 (C62), 16.00, 16.56, 17.60, 18.90 (C6, C24-C26), 20.30, 20.62, 20.65, 20.70, 20.78, 20.82, 21.00 ($10\text{CH}_2\text{CO}$), 22.69 (C61), 23.50 (C27), 24.92 (C49), 26.05, 26.72, 27.42, 28.36, 28.70 (C2, C15, C16, C28, C29), 29.30, 29.35, 29.46, 29.56, 29.62 (C50-C59), 31.26, 31.92 (C60, C21), 32.05, 32.74, 33.68 (C7, C17, C48), 37.00, 38.12, 39.18, 39.57 (C10, C22, C1, C4), 41.20, 43.28, 44.43, 45.23, 48.60 (C18-C20, C8, C14), 52.69, 52.92 (C37, C44), 53.17 (C46), 55.50 (C5), 61.66 (C68), 62.92 (C9), 67.20 (C45), 68.60, 69.58 (C64, C39), 70.20, 70.78, 71.32, 71.39 (C66, C41, C34, C47), 72.35, 72.37, 72.64, 72.85, 72.90 (C65, C33, C40, C67, C35), 74.10 (C42), 77.09 (C32), 91.21 (C3), 101.84 (C63), 103.01, 105.14 (C31, C38), 128.66 (C12), 167.84, 169.20, 169.42, 169.35, 169.61, 169.66, 169.82, 170.00 (C13, $10\text{CH}_2\text{CO}$), 170.12, 170.22 (C36, C43), 173.56 (C30), 200.02 (C11). Найдено, %: С 61.28, Н 7.70, N 0.79. $\text{C}_{88}\text{H}_{133}\text{NO}_{32}$. Вычислено, %: С 61.57, Н 7.76, N 0.82.

Амид (X). К охлажденному (0°C) раствору 0.1 г (0.24 ммоль) клопростенола (IX) в 3 мл безводного THF прибавляли 0.04 г (0.42 ммоль) N-гидроксисукцинимид, 0.09 г (0.42 ммоль) дициклогексилкарбодиимида и перемешивали 3 ч при 0°C, затем 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли на ночь в холодильнике (-5°C), отфильтровывали, к холодному фильтрату прибавляли охлажденный (0°C) раствор 0.2 г (0.32 ммоль) амина (V) в 0.5 мл THF, перемешивали 2 ч при 0°C, выдерживали 24 ч при комнатной температуре, упаривали, остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и промывали водой (2 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (хлороформ-метанол, 10 : 1). Получали 0.08 г (32%) соединения (X), $[\alpha]_D^{18} +1.2^\circ$ (с 1.4, CCl_4). Спектр ^{13}C -ЯМР: 14.18 (C18), 20.50, 20.62, 20.73, 20.75, 20.78 ($5\text{CH}_2\text{CO}$), 22.84 (C17), 24.52 (C3"), 25.02, 25.40 (C5, C4"), 26.35 (C7"), 29.30, 29.43, 29.62, 29.75 (C6-C15), 31.97 (C16), 33.01, 33.32 (C2", C4), 42.76 (C10"), 50.32, 52.38, 55.62 (C8", C2, C12"), 61.82 (C6), 67.12 (C1), 68.54 (C2'), 70.85, 70.92 (C4', C15"), 71.80, 71.93, 71.98, 72.54, 72.80 (C3', C5', C16", C9", C3), 77.58 (C11"), 101.08 (C1'), 128.10, 129.15, 129.72, 134.95 (C5", C6", C13", C14"), 113.20, 116.12, 121.36, 130.29, 135.19 ($\text{m-C}_6\text{H}_4\text{O}$), 176.74 (C1"). Найдено, %: С 62.00, Н 7.72, Cl 3.01, N 1.12. $\text{C}_{56}\text{H}_{86}\text{ClNO}_{17}$. Вычислено, %: С 62.25, Н 7.97, Cl 3.26, N 1.29.

Настоящая работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 95-03-08517). Авторы благодарят Л.А. Балтину и М.С. Мифтахова (ИОХ Уфимского научного центра РАН) за предоставление аналитически чистых образцов клопростенола, β -глицирризиновой кислоты и ее пентаацетата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Маишковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т. 1. С. 317.
2. *Балтина Л.А., Толстиков Г.А.* // Журн. общей химии. 1991. Вып. 5. С. 1227-1282.
3. *Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Капина А.П., Толстиков Г.А.* // Журн. общей химии. 1993. Т. 63. С. 2140-2147.
4. *Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Толстиков Г.А.* // Биоорганич. химия. 1994. Т. 20. С. 55-62.
5. *Nakashima H., Natsui T., Ioshida O., Isowa Y., Kido Y., Motoki Y.* // Cancer Res. 1987. V. 78. P. 767-771.
6. *Fujisawa K., Watanabe J., Kimura K.* // Asian Med. J. 1980. P. 745-756.
7. *Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А., Саитова М.Ю., Зарудий Ф.С., Давыдова В.А., Лазарева Д.Н.* // Хим.-фармацевт. журн. 1991. Т. 25. С. 42-44.
8. *Nakano K., Hashimoto H., Kamaki R., Kato T.* Preparation of α -Glycosylceramide for Antigen Production for Cancer Therapy: Pat. Jap. 6400, 95 [8900, 095] // С. А. 1989. V. 111. № 174594x. P. 769.
9. *Wieland F.* Preparation of Ceramide Analogs as Sphingolipid Synthesis Inhibitors: Pat. Eur. 398, 340 // С. А. 1981. V. 114. № 163875a. P. 742.
10. *Kazuo A., Koro H., Yasuo S., Kasuyuki V.* Viricides Containing Ceramides for Human Immunodeficiency Virus (HIV): Pat. Jap. 0317, 020 [91 17, 020] // С. А. 1991. V. 115. № 176634t. P. 76.
11. *Kozikowski A.P., Wu J.P.* // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 4309-4312.
12. *Eudo K., Igaraschi J., Nisar M., Nakomori S.* // Cancer Res. 1991. V. 51.
13. *Толстиков А.Г., Ямилов Р.Х., Куковинец И.А., Толстиков Г.А.* // Биоорганич. химия. 1993. Т. 19. С. 337-346.
14. *Толстиков А.Г., Ямилов Р.Х., Хахалина Н.В., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А.* // Биоорганич. химия. 1992. Т. 18. С. 1535-1543.
15. *Евстигнеева Р.П., Звонкова Е.Н., Серебренникова Г.А., Швец В.И.* Химия липидов. М.: Химия, 1983. С. 6-12.
16. *Tolstikov A.G., Tolstikov G.A., Prokopenko O.F., Khalilov L.M., Odinokov V.N.* // Synthesis. 1990. № 6. P. 553-534.
17. *Толстиков А.Г., Прокопенко О.Ф., Халилов Л.М., Одинокоев В.Н., Толстиков Г.А.* // Журн. орган. химии. 1991. Т. 27. С. 788-791.
18. *Tolstikov A.G., Prokopenko O.F., Yamilov R.Kh., Tolstikov G.A.* // Mendeleev. Commun. 1991. № 2. P. 64-65.

19. *Breitmaier E., Voelter N.* ^{13}C NMR. Spectroscopy. Weinheim: Verlag Chemie, 1974. S. 224.
20. *Балтина Л.А.* Трансформации глицирризиновой кислоты. Поиск новых физиологически активных соединений. Дис. ... д-ра хим. наук. Уфа: Ин-т орган. химии УНЦ РАН, 1995.
21. *Халилов Л.М., Балтина Л.А., Спирихин Л.В., Васильева Е.В., Кондратенко Р.М., Панасенко А.А., Толстиков Г.А.* // Химия природ. соединений. 1989. № 4. С. 500–505.
22. *Шаиков А.С., Чижов О.С.* // Биоорган. химия. 1976. Т. 2. С. 437–439.
23. *Мифтахов М.С.* Синтез и исследование модифицированных эйкозаноидов. Дис. ... д-ра хим. наук. Уфа: Ин-т химии БФ АН СССР, 1987. С. 318.

Amides of Some Biologically Active Acids with (2*S*,3*S*)-2-Amino-3-O-acetyl-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)octadecane-1,3-diol, a Model of Natural Lysocerebrosides

A. G. Tolstikov*, O. V. Tolstikova*, T. B. Khlebnikova*, and G. A. Tolstikov**

* *Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. Akademika Lavrent'eva 5, Novosibirsk, 630090 Russia*

** *Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. Akademika Lavrent'eva 9, Novosibirsk, 630090 Russia*

Abstract—(2*S*,3*S*)-3-O-Acetyl-2-amino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)octadecane-1,3-diol was synthesized starting from (4*S*,5*R*)-4-acetoxy-5-hydroxy- β -D-glucopyranosyloxy)hex-2-enal and used as a chiral amino component for building the amides (glucosylceramides) of β -glycyrrhizic acid and (5*Z*,13*E*)-16-(3-chlorophenoxy)-9 α ,11 α ,15 α -trihydroxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienoic acid (chloprostenoil).

Key words: amides, lysocerebrosides, glycosphingolipids, β -glycyrrhizic acid.