БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, 1997, том 23, № 10, с. 826–831

УДК 547.918:547.914.4.057:615.214:615.(31+276.017+243.012.1):616.36

СИНТЕЗ ТРИТЕРПЕНОВЫХ 2,6-ДИДЕЗОКСИ-α-*L*-*арабино*-ГЕКСОПИРАНОЗИДОВ НА ОСНОВЕ *L*-РАМНАЛЯ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

© 1997 г. Л. А. Балтина, О. Б. Флехтер#, В. А. Давыдова, А. Ф. Исмагилова, Ф. С. Зарудий, Х. М. Насыров*, Л. С. Громакова*, Г. А. Толстиков

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

** Башкирский государственный медицинский университет, Уфа*

Поступила в редакцию 13.01.97 г. Принята к печати 14.03.97 г.

Осуществлен синтез тритерпеновых 2,6-дидезокси-α-*L*-*арабино*-гексопиранозидов путем гликозилирования тритерпеновых спиртов олеананового ряда ацетатом *L*-рамналя в присутствии катионита КВ-2-8 и LiBr. 2,6-Дидезокси-α-*L*-*арабино*-гексопиранозиды аллобетулина и 18β-глицирретовой кислоты обладают выраженной противоязвенной активностью, последний сочетает это свойство со стимуляцией репаративной регенерации кожи крыс и гепатопротекторным действием.

Ключевые слова: тритерпеновые 2,6-дидезокси-α-L-арабино-гексопиранозиды, синтез, противоязвенная активность, репаративная регенерация кожи, гепатопротекторное действие.

Ранее нами был предложен стереоселективный синтез тритерпеновых 2-дезокси-α-*D*-*арабино*, -*ликсо*- и 2,6-дидезокси-α-*L*-*арабино*-гексопиранозидов на основе гликалей с использованием N-иодсукцинимида [1, 2] и комплекса ди(*симм*-коллидин)–иодонийперхлорат [3, 4]. Применение в качестве активатора реакции гликозилирования тритерпеновых спиртов ацетатами гликалей сульфокислого катионита и бромида лития позволило сократить число стадий синтеза целевых гликозидов и увеличить их выход [5].

Мы использовали указанные выше условия кислого катализа для гликозилирования ди-О-ацетил-*L*-рамналем (I) биологически активных тритерпеноидов: метиловых эфиров 18β-глицирретовой кислоты (IIа) и ее 11-дезоксоаналога (IIб), а также аллобетулина (IIв) (схема).

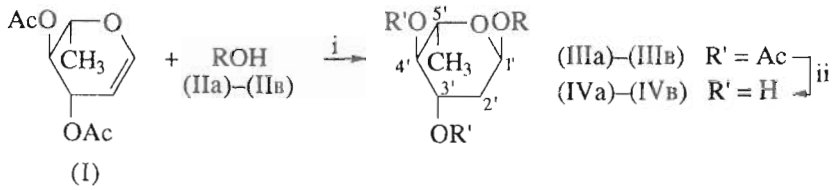
Реакцию проводили в смеси сухих хлористого метилена и ацетонитрила при эквимольном соотношении гликаля и спирта в присутствии катионита КУ-2-8 (H^+-форма) и бромида лития в течение 3–4 ч. Ход реакции контролировали ТСХ.

Как и ожидалось, взаимодействие ди-О-ацетил-*L*-рамналя (I) со спиртами (IIа)–(IIв) протекало с образованием ацетилированных 2,6-дидезокси-α-*L*-*арабино*-гексопиранозидов (IIIа)–(IIIв), которые выделяли в индивидуальном состоянии с выходом 83–85% хроматографией на колонках с силикагелем. β-Аномеры методами ТСХ и ЯМР обнаружены не были. Мягким дезацетилированием выделенных соединений 5% раствором КОН в метаноле по методике [1] получили целевые тритерпеновые 2,6-дидезокси-α-*L*-*арабино*-гексопиранозиды (IVа)–(IVв) с выходом 85–90% (схема).

Соединения (IIIа)–(IIIв), (IVа)–(IVв) охарактеризованы спектральными методами и данными элементного анализа. Параметры спектров ^{13}C-ЯМР и ^{1}H-ЯМР гликозидов (IIIа), (IIIб), (IVа), (IVб) полностью совпали с параметрами спектров соответствующих гликозидов, полученных нами ранее с использованием NIS [2] и IDCP [6]. При этом выход гликозидов (IIIа), (IIIб) увеличился приблизительно на 8%. Строение соединений (IIIв) и (IVв) установлено на основании анализа их спектров ЯМР и сравнением с литературными данными для аллобетулина [7]. Так, в результате образования гликозидной связи происходит парамагнитное смещение сигнала атома C3 агликона до 86.0 м. д. в спектре ^{13}C-ЯМР гликозида (IIIв). Сигнал аномерного углеродного атома C1' наблюдается при 99.5 м. д. в спектре гликозида (IIIв) и при 100.2 м. д. в спектре гликозида (IVв). Аналогичные химические сдвиги атома C1' наблюдались и в спектрах 2,6-дидезокси-α-*L*-*арабино*-гексопиранозидов (IIIа), (IIIб), (IVа), (IVб) [2, 6], а также в спектрах природных тритерпеновых α-*L*-рамнозидов [8]. Об образовании 2-гликозидной связи в со-

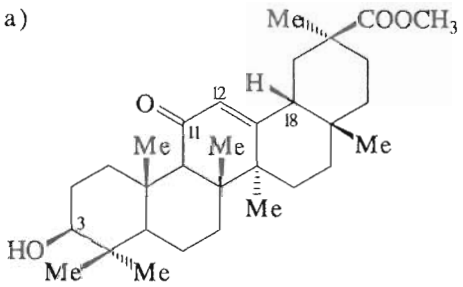
Сокращения: GA – β-глицирризиновая кислота, NIS – N-иодсукцинимид, IDCP – комплекс ди(*симм*-коллидин)–иодонийперхлорат, карбеноксолон – кислая соль сукцината глицирретовой кислоты.

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

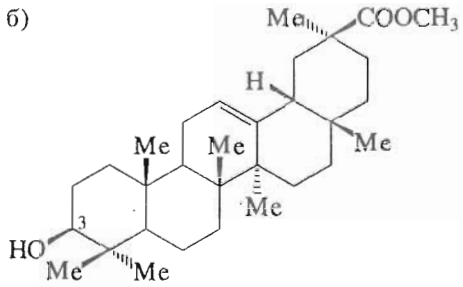


где ROH:

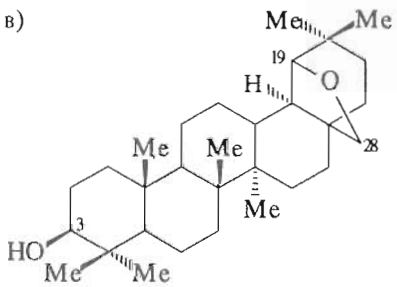
а)



б)



в)



Реагенты: i) CH_2Cl_2–CH_3CN, КУ-2-8 (H^+), LiBr;
ii) 5% KOH/MeOH.

Схема.

единении (IIIв) свидетельствуют и сигналы протонов углеводной части в спектре ^{1}H-ЯМР, которая аналогична спектрам 2,6-дидезокси-α-*L-арабино*-гексопиранозидов (IIIа), (IIIб) [2, 6].

Изучено влияние гликозидов (IVа), (IVв) на репаративную регенерацию слизистой оболочки желудка у крыс. В качестве препарата сравнения использовали известный противоязвенный препарат карбеноксолон [9] и глицирризиновую кислоту – основной биологически активный ингредиент экстракта солодкового корня.

Исследуемые соединения вводились животным через зонд в желудок в виде суспензии. Экспериментальные деструкции слизистой оболочки желудка вызывались введением индометацина и аспирина (табл. 1, 2).

Гликозиды (IVа) и (IVв) статистически достоверно снижают степень поражения слизистой оболочки желудка крыс. Противоязвенная активность гликозида (IVа) более выражена, чем у глицирризиновой кислоты (табл. 1), а действие

Таблица 1. Противоязвенное действие гликозида (IVа)*

Препарат	Доза, мг/кг	Среднее число деструкций слизистой оболочки желудка, вызванных			
		индометацином	*P*	аспирином	*P*
(IVа)	100	13.3 ± 1.20	<0.001	5.8 ± 0.6	<0.001
GA	100	18.16 ± 2.04	<0.05	7.3 ± 0.8	<0.01
Карбеноксолон	100	15.16 ± 2.04	<0.01	7.8 ± 0.8	<0.02
Контроль (вода)		24.16 ± 1.36		13.8 ± 1.8	

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

Таблица 2. Противоязвенное действие гликозида (IVв)*

Препарат	Доза, мг/кг	Среднее число деструкций слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином	*P*
(IVa)	100	8.8 ± 0.5	<0.001
Карбеноксолон	100	10.5 ± 0.5	<0.002
Контроль (вода)		15.8 ± 1.0	

* См. примечание к табл. 1.

гликозидов (IVa), (IVв) немного превосходит влияние карбеноксолона (табл. 1, 2).

Влияние гликозида глицирретовой кислоты (IVa) на репаративную регенерацию кожи крыс изучено на двух моделях кожных ран – послойные лоскутные раны и термический ожог. Соединение использовали в виде 5% мази на вазелине (табл. 3, 4) и сравнивали с известными стимуляторами репаративной регенерации кожи – метилурацилом [10] и глицирризиновой кислотой.

Гликозид (IVa) оказался активнее как при заживлении лоскутных ран (табл. 3), так и при термическом ожоге (табл. 4), особенно на 15-й день лечения.

Изучено влияние гликозида (IVa) на функциональное состояние печени, которое оценивали по ее желчесекреторной и желчевыделительной функциям на интактных крысах и у животных с экспериментальным гепатитом, вызванным CCl_4. В качестве препаратов сравнения использовали глицирризиновую кислоту и известный гепатопротекторный препарат – силибор [11] (табл. 5, 6).

Начиная со 2-го ч опыта гликозид (IVa) усиливал желчеобразовательную функцию гепатоцитов интактных животных эффективнее силибора, а на 4-й ч – эффективнее глицирризиновой кислоты (табл. 5, 6).

При гепатите, вызванном CCl_4, у животных резко угнетаются желчеобразовательная и желчевыделительная функции печени. Силибор у таких животных повышал функциональную активность гепатоцитов в 1-й ч, а глицирризиновая кислота – в первые 3 ч опытов. В тех же экспериментах гликозид (IVa) увеличивал во все сроки наблюдения не только секрецию желчи, но и подобно силибору – желчеобразование (табл. 6).

Таким образом, гликозиды (IVa), (IVв) обладают выраженной противоязвенной активностью. Гликозид (IVa) сочетает это свойство со стимуляцией репаративной регенерации кожи крыс и гепатопротекторным действием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ТСХ проводили на пластинках Silufol (Chemapol, ЧСФР), используя системы растворителей: хлористый метилен–метанол, 10 : 1 (А); бензол–метанол, 1 : 3 (Б). Вещества обнаруживали 20% раствором фосфорновольфрамовой 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).

Таблица 3. Влияние гликозида (IVa) на репаративную регенерацию кожи на модели лоскутных ран*

Препарат	Средняя площадь кожных ран, мм^2				
	исходная	через 7 сут	*P*	через 15 сут	*P*
(IVa)	26.9 ± 1.4	7.0 ± 0.8	<0.001	0.5 ± 0.017	<0.001
GA	27.0 ± 1.4	9.54 ± 0.9	<0.02	2.0 ± 0.034	<0.05
Метилурацил	26.1 ± 1.4	10.9 ± 0.9	<0.05	2.47 ± 0.17	<0.05
Контроль (вазелин)	25.64 ± 0.8	13.9 ± 1.06		3.14 ± 0.34	

* См. примечания к табл. 1.

Таблица 4. Влияние гликозида (IVa) на репаративную регенерацию кожных ран на модели термического ожога*

Препарат	Средняя площадь кожных ран, мм^2				
	исходная	через 7 сут	*P*	через 15 сут	*P*
(IVa)	20.9 ± 0.52	12.3 ± 0.4	<0.02	0.62 ± 0.017	<0.001
GA	19.5 ± 0.26	13.7 ± 0.6	<0.05	0.78 ± 0.017	<0.001
Метилурацил	19.8 ± 0.5	12.7 ± 0.4	<0.02	1.3 ± 0.17	<0.01
Контроль (вазелин)	22.1 ± 0.5	17.5 ± 0.8		2.97 ± 0.03	

* См. примечания к табл. 1.

Таблица 5. Влияние гликозида (IVa) на функциональное состояние гепатоцитов у интактных крыс

Препарат	Доза, мг/кг	Скорость секреции желчи (мг/мин) через				Общий вес желчи за 4 ч, мг/100 г
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	
(IVa)	50	3.0 ± 0.19*	4.09 ± 0.18*	4.1 ± 0.19*	3.7 ± 0.2*	976 ± 70
GA	50	3.7 ± 0.15*	3.9 ± 0.17*	3.7 ± 0.17*	2.9 ± 0.13*	840 ± 78
Силибор	50	3.4 ± 0.17*	3.1 ± 0.12	2.6 ± 0.12*	3.0 ± 0.12*	860 ± 98
Контроль (вода)		2.5 ± 0.15	2.9 ± 0.13	2.1 ± 0.17	2.2 ± 0.12	790 ± 80

* Обозначены статистически достоверные ($P < 0.05$) по сравнению с контролем результаты.

Таблица 6. Влияние гликозида (IVa) на функциональное состояние печени при CCl_4-гепатите у крыс

Препарат	Доза, мг/кг	Скорость секреции желчи (мг/мин) через				Общий вес желчи за 4 ч, мг/100 г
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	
(IVa)	50	3.2 ± 0.3*	3.1 ± 0.2*	3.1 ± 0.2*	3.0 ± 0.2*	748 ± 89*
GA	50	3.4 ± 0.6*	3.7 ± 0.6*	3.3 ± 0.5*	2.2 ± 0.3	756 ± 91*
Силибор	50	2.4 ± 0.2*	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.3	500 ± 55
Контроль (гепатит)		1.7 ± 0.2**	1.5 ± 0.2**	1.5 ± 0.2**	1.7 ± 0.2**	450 ± 33**
Интактные животные		2.5 ± 0.2	2.9 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.1	790 ± 80*

* Обозначены статистически достоверные ($P < 0.05$) по сравнению с контролем (гепатит) результаты.
** Обозначены достоверные по сравнению с интактными животными результаты.

ИК-спектры снимали на спектрофотометрах 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 регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 и 75.5 МГц соответственно в $CDCl_3$ (внутренний стандарт – тетраметилсилан).

Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Boetius. Оптическую активность измеряли на поляриметре Perkin–Elmer 241 MC. Хлористый метилен и ацетонитрил для синтезов перегоняли дважды над P_2O_5. Молекулярные сита 4 Å прокаливали при 160–180°C и 1–5 мм рт. ст. в течение 2 ч. Катионит КУ-2-8 (H^+-форма) осушали так, как описано в работе [12].

Ди-О-ацетил-*L*-рамналь (I) синтезировали по методике [13] из *L*-рамнозы (Chemapol, Чехия). Метиловый эфир 18β-глицирретовой кислоты (IIa) получали из глицирризиновой кислоты [14]; метиловый эфир 11-дезоксо-18β-глицирретовой кислоты (IIб) получали восстановлением эфира (IIa) [15]; аллобетулин (IIв) синтезировали из бетулина, содержащегося в экстракте коры берез [16].

Тритерпеновые 2,6-дидезокси-α-*L*-арабино-гексопиранозиды (IIIa)–(IIIв) (типовая методика). К раствору 1 ммоль ди-О-ацетил-L-рамналя (I) в 30 мл смеси безводных CH_2Cl_2–CH_3CN (1 : 1, по объему) прибавляли 0.7 г безводного LiBr, эквимольное количество спирта (IIa)–(IIв), 0.6 г прокаленных молекулярных сит 4 Å и 0.9 г осушенного катионита КУ-2-8. Смесь перемешивали 3 ч (ТСХ-контроль, система А), отфильтровывали и нейтрализовали триэтиламином. Растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в 20 мл CH_2Cl, промывали водой, холодным 1 н. раствором HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и сушили Na_2SO_4. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали.

Метиловый эфир 3-О-[3,4-ди-О-ацетил-2,6-дидезокси-α-L-арабино-гексопиранозил]-18β-глицирретовой кислоты (IIIa) получали из 0.21 г ди-О-ацетил-*L*-рамналя (I) и 0.48 г метилового эфира 18β-глицирретовой кислоты (IIa) и хроматографировали, используя в качестве элюента градиентную смесь пентан–этилацетат, 7 : 1, 5 : 1, 3 : 1, 2 : 1, 1 : 1 (по объему). Смесью 3 : 1 и 2 : 1 вымыли 0.59 г (84.4%) гликозида (IIIa). Желтый порошок, R_f 0.70 (А), 0.81 (Б); т. разл. 218–220°C; $[\alpha]_D^{20}$ +118° (*c* 0.06, $CHCl_3$). Найдено (%): C 70.1; H 8.5. $C_{41}H_{62}O_9$. Вычислено (%): C 70.5; H 8.9.

Спектры ЯМР, ИК, УФ см. [2].

Метиловый эфир 3-О-[3,4-ди-О-ацетил-2,6-дидезокси-α-L-арабино-гексопиранозил]-11-дезоксо-18β-глицирретовой кислоты (IIIб) получали из 0.21 г ди-О-ацетил-*L*-рамналя (I) и 0.47 г метилового эфира 11-дезоксо-18β-глицирретовой кислоты (IIб) и хроматографировали, элюируя последовательно хлороформом и смесями хлоро-

форм–метанол, 200 : 1, 150 : 1, 100 : 1, 50 : 1 (по объему). Индивидуальный по ТСХ гликозид (IIIб) элюировался смесями 150 : 1 и 100 : 1. Выход 0.58 г (85.1%). Белый порошок, R_f 0.72 (А); т. пл. 216–217°С; $[\alpha]_D^{20}$ +104° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Найдено (%): С 71.3; Н 8.9. $C_{41}H_{64}O_8$. Вычислено (%): С 71.9; Н 9.4. Спектры ЯМР см. [6].

3-О-[3,4-Ди-О-ацетил-2,6-дидезокси-α-L-арабино-гексопиранозил]-19,28-эпокси-18α-олеан-3β-ол (IIIв) получали из 0.21 г ди-О-ацетил-*L*-рамналя (I) и 0.44 г аллобетулина (IIв) и хроматографировали так же, как соединение (IIIб). После перекристаллизации из этанола выделили 0.55 г (83.3%) гликозида (IIIв) в виде порошка кремового цвета. R_f 0.71 (А); т. пл. 243–245°С; $[\alpha]_D^{20}$ +17° (*c* 0.06, $CHCl_3$). Найдено (%): С 72.9; Н 10.1. $C_{40}H_{64}O_7$. Вычислено (%): С 73.1; Н 9.8. Спектр ^{1}Н-ЯМР (δ, м. д., *J*, Гц): 0.78, 0.84, 0.87, 0.90, 0.92, 0.96 (с, $7CH_3$ агликона), 1.37 (д, 3Н, Н6', $J_{6',5'}$ 6.3), 1.00–2.10 (м, CH_2, СН агликона, Н2'), 1.99, 2.04 (с, 2Ас), 3.18–3.23 (уш. с, 1Н, Н3), 3.44 (д, 1Н, H_a 28, *J* 7.7), 3.52 (с, 1Н, Н19), 3.76 (д, 1Н, H_b 28, *J* 7.7), 3.98 (дк, 1Н, Н5'), $J_{4',5'}$ 9,7, $J_{5',6'}$ 6.3), 4.71 (т, 1Н, Н4', *J* 9.7), 4.90 (д, 1Н, Н1', $J_{1',2'a}$ 2.9), 5.27 (ддд, 1Н, Н3', $J_{3',2'a}$ 11.5, $J_{3',2'e}$ 5.1, $J_{3',4'}$ 9.7). Спектр ^{13}С-ЯМР (δ, м. д.): 21.3 (С2), 86.0 (С3), 39.0 (С4), 51.2 (С9), 37.1 (С10), 21.1 (С11), 25.6 (С12), 36.8 (С13), 41.5 (С14), 46.9 (С18), 88.0 (С19), 71.3 (С18), 99.5 (С1'), 35.9 (С2'), 69.3 (С3'), 75.2 (С4'), 65.7 (С5'), 18.0 (С6'), 170.3, 170.4 ($O\underline{C}OCH_3$), 20.2, 20.9 ($OCO\underline{C}H_3$).

Метиловый эфир 3-О-[2,6-дидезокси-α-*L-арабино*-гексопиранозил]-18β-глицирретовой кислоты (IVа). Получение и спектры ЯМР, ИК, УФ см. [2]. R_f 0.40 (А); т. разл. 184–185°С; $[\alpha]_D^{20}$ +112° (*c* 0.09, $CHCl_3$).

Метиловый эфир 3-О-[2,6-дидезокси-α-*L-арабино*-гексопиранозил]-11-дезоксо-18β-глицирретовой кислоты (IVб). Получение и спектр ^{13}С-ЯМР см. [6]. R_f 0.32 (А); т. пл. 215–217°С; $[\alpha]_D^{20}$ +96° (*c* 0.08, $CHCl_3$).

3-О-[2,6-дидезокси-α-*L-арабино*-гексопиранозил]-19,28-эпокси-18α-олеан-3β-ол (IVв). К раствору 0.55 г гликозида (IIIв) в 120 мл метанола прибавляли 18 мл 5% раствора КОН в метаноле и дезацетилировали по методике, описанной в работе [1]. После перекристаллизации из этанола получили 0.4 г (85%) гликозида (IVв) в виде желтого порошка. R_f 0.35 (А); т. пл. 251–253°С; $[\alpha]_D^{20}$ + 21° (*c* 0.04, $CHCl_3$). Найдено (%): С 75.1; Н 10.3. $C_{36}H_{60}O_5$. Вычислено (%): С 75.5; Н 10.6. Спектр ^{13}С-ЯМР (δ, м. д.): 20.9 (С2), 88.8 (С3), 39.0 (С4), 51.2 (С9), 37.2 (С10), 21.0 (С11), 25.2 (С12), 36.8 (С13), 41.6 (С14), 46.9 (С18), 88.0 (С19), 71.3 (С28), 100.2 (С1'), 38.4 (С2'), 69.5 (С3'), 78.3 (С4'), 67.6 (С5'), 17.6 (С6').

Противоязвенную активность соединений (IVа) и (IVв) изучали на модели экспериментальных деструкций слизистой оболочки желудка половозрелых крыс, вызванных индометацином и аспирином, как описано в работе [4]. Результаты опытов приведены в табл. 1, 2.

Влияние гликозида (IVа) на репаративную регенерацию кожи на модели послойных лоскутных ран изучали как описано в работе [4]. В отдельной серии опытов использовали модель термического ожога, вызванного на боковой поверхности тела крыс водой с температурой 100°С в течение ~10 с. Через 1 сут определяли исходную площадь ожога и начинали лечение 5% мазями на вазелине (ежедневная обработка). Результаты опытов после статистической обработки приведены в табл. 3, 4.

Влияние гликозида (IVа) на функциональное состояние печени оценивали по желчесекреторной и желчевыделительной функциям по методике [17] на интактных крысах и у животных с экспериментальным CCl_4-гепатитом. Опыты проводились на крысах массой 180–200 г. В качестве препаратов сравнения использовали силибор и глицирризиновую кислоту. Все соединения вводились в дозе 50 мг/кг. В первой серии опытов изучали влияние препаратов на функциональное состояние печени у интактных животных. Секрецию желчи выражали в миллиграммах в минуту (мг/мин) на 100 г массы животного, а желчевыделительную функцию оценивали по общему количеству выделенной желчи за 4 наблюдения в миллиграммах на 100 г массы крысы. Результаты опытов после статистической обработки приведены в табл. 5.

В следующей серии опытов изучали влияние гликозида (IVа) на функциональную активность печени при CCl_4-гепатите, который вызывали по методике [18]. Результаты опытов после статистической обработки приведены в табл. 6.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Васильева Е.В., Толстиков Г.А.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1996. С. 2340–2346.
2. *Флехтер О.Б., Балтина Л.А., Васильева Е.В., Толстиков Г.А.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1996. С. 2993–2996.
3. *Baltina L.A., Flekhter O.B., Vasiljieva E.V.* // Mendeleev Commun. 1996. P. 63–64.
4. *Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Васильева Е.В., Давыдова В.А., Исмагилова А.Ф., Зарудий Ф.С.,*

Толстиков Г.А. // Биоорган. химия. 1997. Т. 23. С. 512–518.

5. *Flekhter O.B., Baltina L.A., Vasiljieva E.V., Tolstikov G.A.* // Mendeleev Commun. 1997. P. 3–5.
6. *Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Васильева Е.В., Толстиков Г.А.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1997. С. 596–600.
7. *Одинокова Л.Э., Ошиток Г.И., Денисенко В.А., Ануфриев В.Ф., Толкач А.М., Уварова Н.И.* // Химия природ. соединений. 1984. С. 182–187.
8. *Громова А.С., Луцкий В.И., Семенов А.А., Валеев Р.Б., Калабин Г.А., Елькин Ю.Н.* // Химия природ. соединений. 1985. С. 670–675.
9. *Finney R.S., Tarnoky A.L.* // J. Pharm. Pharmacol. 1960. V. 12. P. 49–58.
10. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т. I. С. 161.
11. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т. II. С. 612.
12. *Sabesan S., Neira S.* // J. Org. Chem. 1991. V. 56. P. 5468–5472.
13. *Iselin B., Reichstein T.* // Helv. Chim. Acta. 1944. V. 27. P. 1146–1149.
14. *Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Путиева Ж.М., Кондратенко Р.М., Краснова Л.В., Толстиков Г.А.* // Хим.-фармацевт. журн. 1996. № 4. С. 47–49.
15. Пат. 5970638 Япония // Deoxoglycyrrhetic Acid. Chem. Abstr. 1984. V. 101. N171562t.
16. *Lugemwa F.N., Huang F.-Y., Bently M.D., Mendel M.J., Alford A.R.* // J. Agric. Food Chem. 1990. P. 493–496.
17. *Скакун Н.П., Олейник Л.Н.* // Журн. фармакол. и токсикол. 1967. № 3. С. 334–337.
18. *Николаев С.М.* Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. Новосибирск, 1992. 155 с.

The Synthesis of Triterpene 2,6-Dideoxy-α-*L-arabino*-Hexopyranosides from *L*-Rhamnal and Their Pharmacological Properties

L. A. Baltina*, O. B. Flekhter*, V. A. Davydova*, A. F. Ismagilova*, F. S. Zarudii*, Kh. M. Nasyrov, L. S. Gromakova**, and G. A. Tolstikov***

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

***Bashkir State Medicinal University, Ufa, Russia*

Abstract—Triterpene 2,6-dideoxy-α-*L-arabino*-hexopyranosides were synthesized by the glycosylation of oleanane triterpene alcohols with *L*-rhamnal acetate in the presence of cationite KU-2-8 and lithium bromide. 2,6-Dideoxy-α-*L-arabino*-hexopyranosides of allobetulin and methyl glycyrrhetinate showed pronounced antiulcerous activity; the latter also stimulated reparative skin regeneration in rats and was effective as a hepatoprotectant.

Key words: triterpene 2,6-dideoxy-α-L-arabino-hexopyranosides, synthesis, antiulcerous activity, reparative skin regeneration, hepatoprotectant activity.