ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 4, с. 608–614

УДК 547.91

ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ ГЛИКОКОНЪЮГАТЫ НА ОСНОВЕ ДИТЕРПЕНОИДА ИЗОСТЕВИОЛА, D-АРАБИНОФУРАНОЗЫ И D-РИБОФУРАНОЗЫ

© 2019 г. Р. Р. Шарипова, М. Г. Беленок, И. Ю. Стробыкина, В. Е. Катаев*

ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова», ФИЦ «Казанский научный центр РАН», 420029, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Академика Арбузова 8
**e-mail: kataev@iopc.ru*

Поступила в редакцию 5 апреля 2018 г.
После доработки 10 февраля 2019 г.
Принята к публикации 19 февраля 2019 г.

Из дитерпеноида изостевиола (16-оксо-*энт*-бейеран-19-овая кислота), полученного кислотным гидролизом суммы гликозидов растения *Stevia rebaudiana*, в три стадии были синтезированы первые представители фосфорилированных гликоконъюгатов этого дитерпеноида с D-арабинофуранозой и D-рибофуранозой. На первой стадии реакцией изостевиола с метил-5-*O*-*n*-тозил-2,3-ди-*O*-бензоил-D-рибофуранозидом и арабинофуранозидом получили гликоконъюгаты, в которых изостевиол был соединен с углеводным остатком по атому C^5. На второй стадии аномерная метоксильная группа гликоконъюгатов была заменена на атом брома с образованием 2,3-ди-*O*-бензоил-D-рибофуранозил- и 2,3-ди-*O*-бензоил-D-арабинофуранозилбромидов, которые на третьей стадии реакцией с дибутилфосфатом были превращены в целевые фосфорилированные гликоконъюгаты.

Ключевые слова: изостевиол, арабинофураноза, рибоза, гликотерпеноиды, гликоконъюгаты, гликозиды.

DOI: 10.1134/S0514749219040165

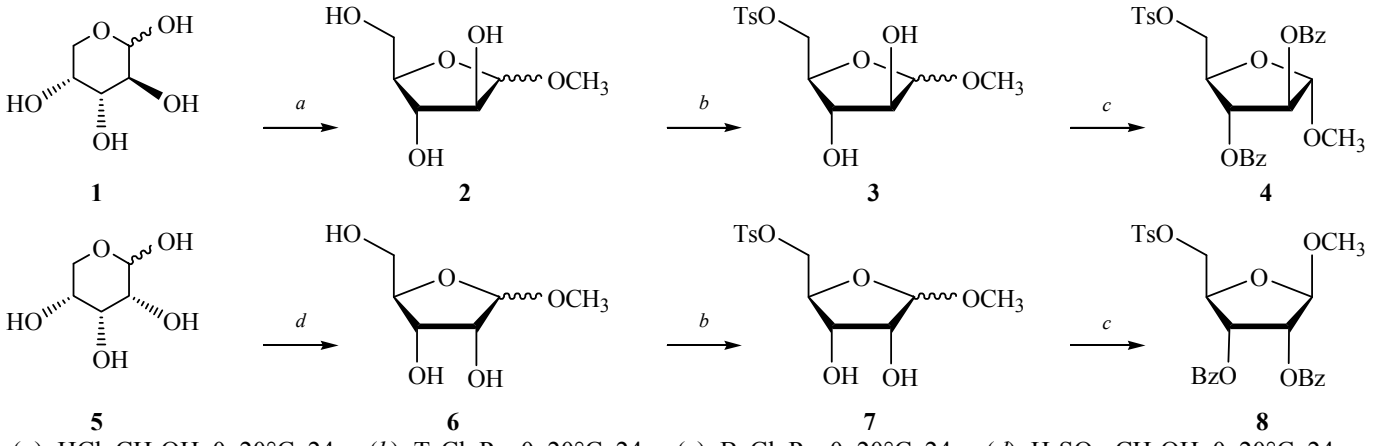
В качестве стартовой платформы для создания новых терапевтических агентов широко используются вторичные метаболиты, извлекаемые из разнообразных природных источников. К их числу относится дитерпеноид изостевиол **9** (16-оксо-*энт*-бейеран-19-овая кислота), получаемый кислотным гидролизом гликозидов растения *Stevia rebaudiana* [1], продаваемых под разными торговыми марками в сетевых магазинах в качестве безкалорийных заменителей сахара. Как и все природные терпеноиды, изостевиол является биологически активным веществом с умеренным антигипергликемическим [2, 3], кардиопротекторным [4], противораковым [2, 5], антитуберкулезным [6], противовоспалительным [2], антибактериальным и противогрибковым действием [7]. Химическая модификация изостевиола не только увеличила его антитуберкулезную [6, 8–10], противораковую [12, 13], антибактериальную [14] активность, но и наделила его противовирусными [15] и антимитотическими [16] свойствами.

Продолжая синтез и изучение биологической активности гликоконъюгатов терпеноидов изостевиола [17], бетулина [18, 19] и аллобетулина [20] с различными моносахаридами, мы получили первые фосфорилированные гликоконъюгаты изостевиола с D-арабинофуранозой и D-рибофуранозой.

На первом этапе D-арабинопираноза **1** по методике [21] была превращена в метил-5-*O*-*n*-тозил-α/β-D-арабинофуранозид **3**, бензоилированием которого получили метил-5-*O*-*n*-тозил-2,3-ди-*O*-бензоил-α-D-арабинофуранозид **4** (схема 1). Аналогичным образом из D-рибозы **5** был получен метил-5-*O*-*n*-тозил-2,3-ди-*O*-бензоил-β-D-рибофуранозид **8**.

На втором этапе гликозиды **4** и **8** были присоединены к изостевиолу **9**. Реакции проводили в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 в атмосфере аргона. Гликоконъюнаты **10** и **12** выделили хроматографированием на силикагеле с выходами 43 и 21% соответственно (схема 2). Об образовании гликоконъюгата **10** свидетельствовал пик в масс-спектре MALDI, *m/z* 695.29 $[M + Na]^+$ ($C_{40}H_{48}NaO_9$, *M* 695.32). На образование глико-

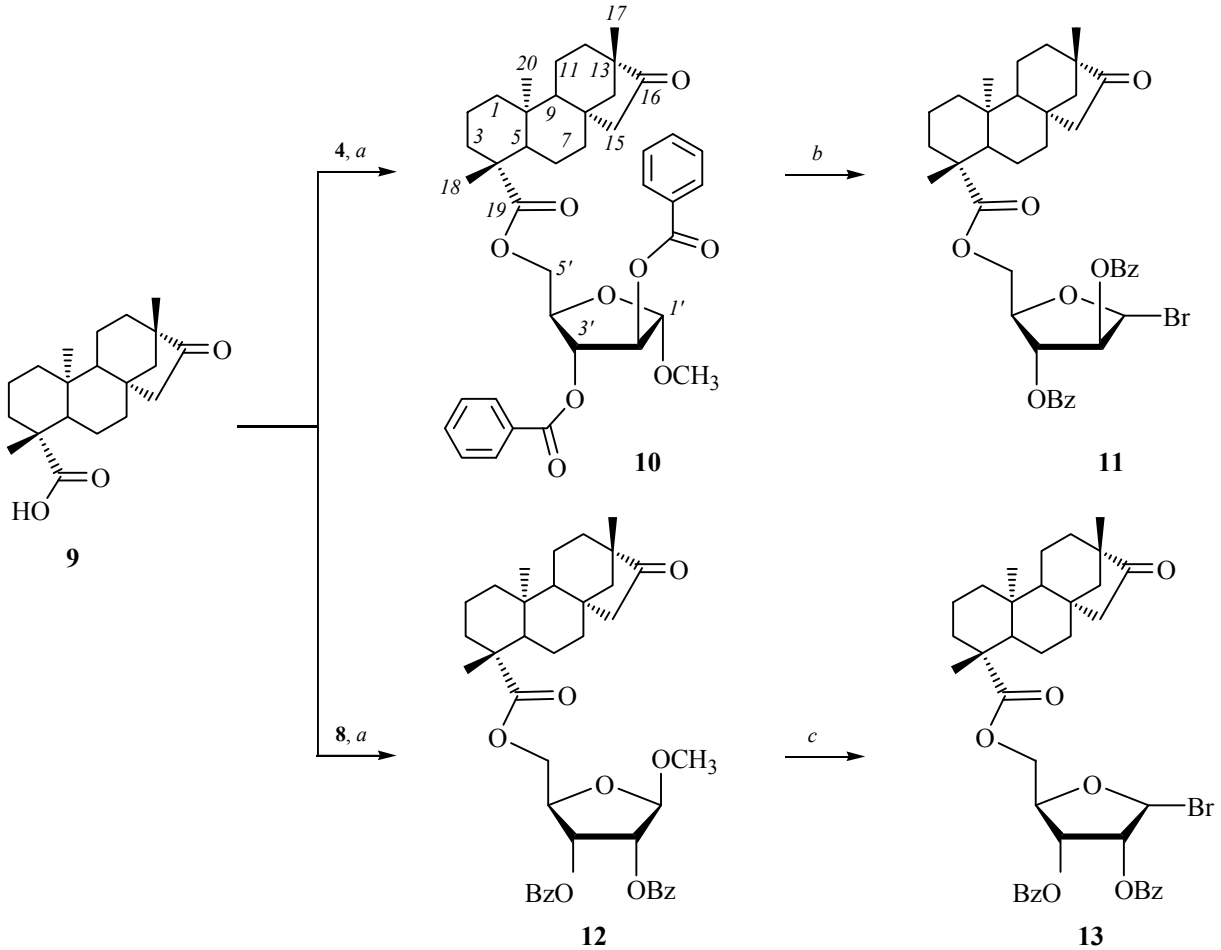
Схема 1.



(*a*): HCl, CH_3OH, 0–20°C, 24 ч; (*b*): TsCl, Py, 0–20°C, 24 ч; (*c*): BzCl, Py, 0–20°C, 24 ч; (*d*): H_2SO_4, CH_3OH, 0–20°C, 24 ч.

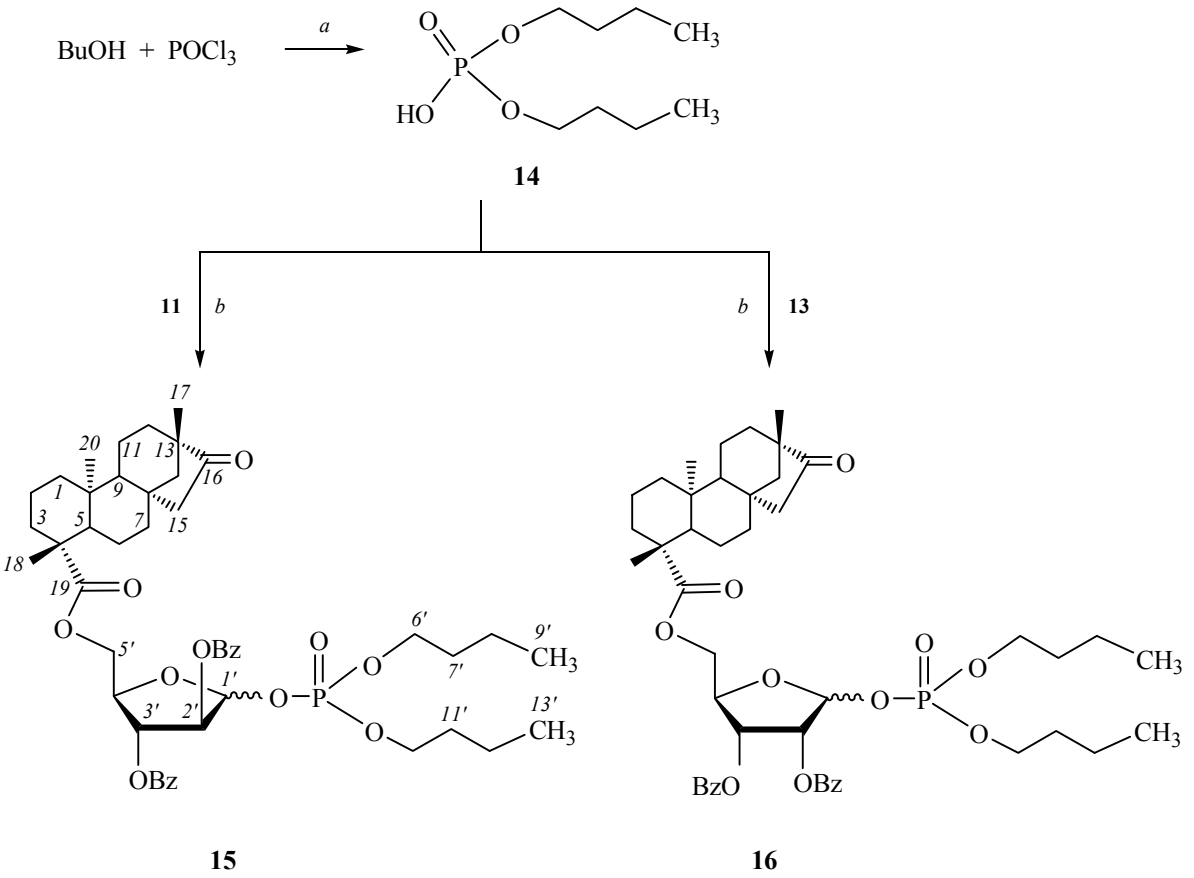
конъюгата **12** указывало присутствие в масс-спектре MALDI пиков, *m/z* 695.42 $[M + Na]^+$ ($C_{40}H_{48}NaO_9$, *M* 695.32) и 711.41 $[M + K]^+$ ($C_{40}H_{48}KO_9$, *M* 711.29). Гликоконъюгат **10** выделен в виде индивидуального α-аномера. Об этом свидетельствовал только один набор сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C и резонанс аномерного протона в виде синглета при 5.11 м.д. (ср. [22]).

Схема 2.



(*a*): K_2CO_3, CH_3CN, 80°C, 60 ч; (*b*): AcBr, CH_2Cl_2, 0°C, 3 ч; (*c*): HBr-AcOH, 0°C, 4 ч.

Схема 3.



(*a*): толуол, Et_3N, 60°C, 1 ч; (*b*): CH_3CN, *i*-Pr_2NEt, 20°C, 12 ч.

Гликоконъюгат **12** выделен в виде индивидуального β-аномера, аномерный протон которого резонирует в виде синглета при 5.14 м.д. (ср. [23]). Метоксигруппу в гликоконъюгате **10** действием ацетилбромида заменяли на бром [24], образовавшийся с количественным выходом бромид **11** (схема 2) по методике [25] вовлекли в реакцию с дибутилфосфатом **14** и с выходом 29% (после хроматографирования) получили фосфорилированный гликоконъюгат **15** (схема 3). На его образование указывал пик в спектре MALDI при *m/z* 873.53 $[M + Na]^+$ ($C_{47}H_{63}NaO_{12}P$, *M* 873.40). Гликоконъюгат **11**, *i*-Pr_2NEt и $(BuO)_2P(O)OH$ **14** вводили в реакцию в мольном соотношении 1:4:4, причем бромид **11** брали в концентрации 0.003 моль/л (ср. [25]). В спектре ЯМР ^1H гликоконъюгата **15** дублет при 6.01 м.д. с вицинальной КССВ 5.0 Гц соответствует резонансу аномерного протона α-изомера [22], а мультиплет при 5.75–5.79 м.д. соответствует резонансу аномерного протона β-изомера [23]. При интегрировании перечисленных сигналов получено соотношение α/β 3.3, свидетельствующее о преобладании α-аномерной формы. Это соответствует данным [25] о влиянии концентрации 2,3,5-три-*O*-бензоил-α-D-арабинофуранозилбромида на стереоселективность гликозилирования дибутилфосфата **14**.

Замену метоксигруппы на атом брома в гликоконъюгате **12** проводили действием смеси HBr-AcOH [26]. Полученный с количественным выходом бромид **13** без дополнительной очистки вводили в реакцию с дибутилфосфатом **14** и с выходом 32% (после хроматографированияи) получили фосфорилированный гликоконъюгат **16** (схема 3). О его образовании свидетельствовал пик в спектре MALDI, *m/z* 873.40 $[M + Na]^+$ ($C_{47}H_{63}NaO_{12}P$, *M* 873.40). Реакцию проводили при таком же соотношении реагентов, как и с бромидом **11**.

В спектре ЯМР ^1H гликоконъюгата **16** дублет при 6.03 м.д. с вицинальной КССВ 5.7 Гц соответствует резонансу аномерного протона β-изомера, а мультиплет при 5.73–5.75 м.д.

резонансу аномерного протона α-изомера [23]. При интегрировании перечисленных сигналов получено соотношение α/β 0.5, свидетельствующее о преобладании β-аномерной формы.

Соединения **15** и **16**, по нашим данным, являются первыми фосфорилированными гликоконъюгатами терпеноидов с моносахаридами. Биологическая активность этих гликоконъюгатов в настоящее время изучается.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P регистрировали на спектрометре Avance-400 (Bruker, Германия) с рабочими частотами 400 (^{1}H) и 100.6 (^{13}C, ^{31}P) МГц, калибровали по растворителю $CDCl_3$. Масс-спектры MALDI соединений в метаноле (10^{-3} мг/мл) получены на времяпролетном масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия) в линейном режиме. Лазер Nd:YAG, λ 355 нм. Данные обрабатывали с помощью программы FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводили в диапазоне *m/z* 200–6000, фиксировали положительно заряженные ионы. Использовали металлическую мишень, в качестве матрицы *п*-нитроанилин. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin Elmer-341 (Perkin Elmer, США) при λ 589 нм, 20°C. Полноту протекания реакций и чистоту веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil (ООО «Имид» Краснодар, Россия), вещества обнаруживали обработкой пластин 5%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием до 120°C.

Использовали коммерческие D-арабинозу и D-рибозу (Acros, Бельгия). Метил α/β-D-арабинофуранозид **2**, метил 5-*O*-*п*-тозил-α,β-D-арабинофуранозид **3**, метил α/β-D-рибофуранозид **6** и метил 5-*O*-*п*-тозил-α/β-D-рибофуранозид **7**, метил 5-*O*-*п*-тозил-2,3-ди-*O*-бензоил-α-D-арабинофуранозид **4** и метил 5-*O*-*п*-тозил-2,3-ди-*O*-бензоил-β-D-рибофуранозид **8** получали по методикам, приведённым в работах [21, 27]. Спектральные параметры гликозидов **4** и **8** соответствовали литературным [22, 23]. Изостевиол **9** получали по методике [1] из подсластителя Sweta (Stevian Biotechnology Corp.), дибутилфосфат **14** получали по методике [29], их спектральные параметры соответствовали литературным [28, 29].

Гликоконъюгаты (10) и (12) (*общая методика*). К раствору 1 моль изостевиола **9** в 40 мл CH_3CN в присутствии 4 моль K_2CO_3 при перемешивании по каплям прибавляли в токе аргона раствор 1.08 моль метил 5-*O*-*п*-тозил-2,3-ди-*O*-бензоил-α-D-арабинофуранозида **4** или метил 5-*O*-*п*-тозил-2,3-ди-*O*-бензоил-β-D-рибофуранозида **8** в 10 мл CH_3CN. Реакционную смесь кипятили 20–30 ч, осадок отфильтровывали, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, проводили экстракцию хлороформом. Экстракт сушили $MgSO_4$, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир–этилацетат для конъюгата **10** в соотношении 6:1, для конъюгата **12** – 10:1). Конъюгаты **10** и **12** получили в виде белых аморфных порошков.

Метил 5'-*O*-(16,19-диоксо-*энт*-бейеран-19-ил)-2',3'-ди-*O*-бензоил-α-D-арабинофуранозид (10). Выход 0.33 г (43%), $[\alpha]_D^{20}$ –53.0 (*c* 1, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.75 с (3H, H_3C^{20}), 0.96 с (3H, H_3C^{17}), 1.23 с (3H, H_3C^{18}), 0.81–1.95 м (18H, *энт*-бейерановый каркас), 2.21 д (1H, H^{3e}, *J* 12.9 Гц), 2.62 д.д (1H, H^{15a}, *J* 18.7, 3.7 Гц), 3.47 с (3H, $H_3C^{6'}$), 4.32–4.48 м (3H, $H^{4'}$, $H^{5'a}$, $H^{5'b}$), 5.11 с (1H, $H^{1'}$), 5.44–5.50 м (2H, $H^{2'}$, $H^{3'}$), 7.42–8.08 м (10$H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.19 (C^{20}), 18.74 (C^{2}), 19.68 (C^{17}), 20.16 (C^{11}), 21.51 (C^{6}), 28.74 (C^{18}), 37.15 (C^{3}), 37.71 (C^{10}), 37.87 (C^{12}), 39.26 (C^{13}), 39.63 (C^{1}), 41.32 (C^{7}), 43.80 (C^{4}), 48.23 (C^{8}), 48.51 (C^{15}), 54.15 (C^{14}), 54.59 (C^{9}), 54.81 (C^{5}), 57.03 (OCH_3), 63.10 ($C^{5'}$), 77.55 ($C^{4'}$), 79.55 ($C^{3'}$), 82.47 ($C^{2'}$),106.69 ($C^{1'}$), 128.32 ($C_{аром}$), 129.75 д ($C_{аром}$), 133.35 д ($C_{аром}$), 165.33 [O<u>C</u>(O)Ar], 165.47 [O<u>C</u>(O)Ar], 176.73 (C^{19}), 222.13 (C^{16}). Масс-спектр, *m/z*: 695.29 $[M + Na]^+$. Найдено, %: C 71.63; H 7.17. $C_{40}H_{48}O_9$. Вычислено, %: C 71.41; H 7.19. *M* 672.80.

Метил 5'-*O*-(16,19-диоксо-*энт*-бейеран-19-ил)-2',3'-ди-*O*-бензоил-β-D-рибофуранозид (12). Выход 0.16 г (21%), $[\alpha]_D^{20}$ –48.0 (*c* 0.9, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.75 с (3H, H_3C^{20}), 0.97 с (3H, H_3C^{17}), 1.22 с (3H, H_3C^{18}), 0.81–1.96 м (18H, *энт*-бейерановый каркас), 2.21 д (1H, H^{3e}, *J* 13.5 Гц), 2.64 д.д (1H, H^{15a}, *J* 18.7, 3.7 Гц), 3.46 с (3H, $H_3C^{6'}$), 4.23–4.42 м (3H, $H^{5'a}$, $H^{5'b}$), 4.58–4.62 м (1H, $H^{4'}$), 5.14 с (1H, $H^{1'}$), 5.59–5.62 м (1H, $H^{2'}$), 5.64–5.69 м (1H, $H^{3'}$), 7.28–8.01 м (10$H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.82 (C^{20}), 19.43 (C^{2}), 20.31 (C^{17}), 20.79 (C^{11}), 22.14 (C^{6}), 29.44 (C^{18}), 37.80 (C^{3}), 38.29 (C^{10}), 38.50 (C^{12}), 39.91 (C^{13}), 40.24 (C^{1}), 41.93 (C^{7}), 44.41 (C^{4}), 48.93 (C^{8}), 49.15 (C^{15}), 54.78 (C^{14}), 55.21 (C^{9}), 55.98

(C^5), 57.67 (OCH_3), 65.61 ($C^{5'}$), 73.24 ($C^{4'}$), 75.83 ($C^{3'}$), 79.53 ($C^{2'}$),107.07 ($C^{1'}$), 128.76–133.88 ($C_{аром}$), 165.72 [O$\underline{C}$(O)Ar], 165.83 [O$\underline{C}$(O)Ar], 177.39 (C^{19}), 222.89 (C^{16}). Масс-спектр, *m/z*: 695.42 $[M + Na]^+$, 711.41 $[M + K]^+$. Найдено, %: C 71.35; H 7.22. $C_{40}H_{48}O_9$. Вычислено, %: C 71.41; H 7.19. *M* 672.80.

5'-*O*-(16,19-Диоксо-*энт*-бейеран-19-ил)-2',3'-ди-*O*-бензоил-D-арабинофуранозилбромид (11). К охлажденному до 0°C раствору 0.3 г (0.48 ммоль) конъюгата **10** в 10 мл абс. CH_2Cl_2 добавляли при перемешивании 0.2 мл (2.6 ммоль) бромистого ацетила, по каплям прибавляли 0.08 мл (2.1 ммоль) абс. CH_3OH в 1 мл абс. CH_2Cl_2. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 0°C, разбавляли 20 мл CH_2Cl_2, промывали ледяной водой, 2×20 мл, насыщенным раствором $NaHCO_3$, 2×50 мл. Органический слой фильтровали через $MgSO_4$, удаляли растворитель при пониженном давлении. Бромид **11** получили с количественным выходом в виде аморфного белого порошка и немедленно использовали в следующей стадии.

5'-*O*-(16,19-Диоксо-*энт*-бейеран-19-ил)-2',3'-ди-*O*-бензоил-D-рибофуранозилбромид (13). К охлажденному до 0°C раствору 0.14 г (0.2 ммоль) конъюгата **12** в 5 мл абс. CH_2Cl_2 добавляли при перемешивании 0.3 мл 33%-ного раствора HBr-AcOH. Реакционную смесь перемешивали с постепенным нагреванием до 20°C в течение 4 ч, вливали её в 10 мл ледяной воды, органический слой отделяли, промывали водой, 2×10 мл, сушили Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Бромид **13** получили с количественным выходом в виде аморфного белого порошка и немедленно использовали в следующей стадии.

Фосфаты (15) и (16) (*общая методика*). К раствору 1 моль бромида **11** или **13** в 50 мл абс. CH_3CN добавляли 4 моль дибутилфосфата **14** и 4 моль диизопропилэтиламина в 50 мл абс. CH_3CN. Реакционную смесь перемешивали 12 ч в токе аргона при 20°C, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 6:1). Фосфаты выделяли **15** и **16** в виде прозрачных масел.

5'-*O*-(16,19-Диоксо-*энт*-бейеран-19-ил)-2',3'-ди-*O*-бензоил-α,β-D-арабинофуранозил-1-*O*-дибутилфосфат (15). Выход 0.1 г (29%), $[\alpha]_D^{20}$ – 10.6 (*c* 0.5, CH_2Cl_2). Соотношение α/β 3.3. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.70 с (3H, $H_3C^{20\alpha}$), 0.72 с (1H, $0.3H_3C^{20\beta}$), 0.90 т (6H, $H_3C^{9'\alpha}$, $H_3C^{13'\alpha}$, *J* 7 Гц), 0.92 т (2H, $0.3H_3C^{9'\beta}$, $0.3H_3C^{13'\beta}$, *J* 6.9 Гц), 0.94 с (3H, $H_3C^{17\alpha}$), 0.95 с (1H, $0.3H_3C^{17\beta}$), 1.19 с (3H, $H_3C^{18\alpha}$), 1.21 с (1H, $0.3H_3C^{18\beta}$), 0.79–1.94 м [$33.8H^\alpha$, $0.3H^\beta$, *энт*-бейерановый каркас, $(C^{7'}\underline{H_2}C^{8'}\underline{H_2})^\alpha$, $(C^{11'}\underline{H_2}C^{12'}\underline{H_2})^\alpha$, $(C^{7'}\underline{H_2}C^{8'}\underline{H_2})^\beta$, $(C^{11'}\underline{H_2}C^{12'}\underline{H_2})^\beta$], 2.16-2.22 м (1.3H, $H^{3\alpha,e}$, $0.3H^{3\beta,e}$), 2.56-2.64 м (1.3H, $H^{15\alpha,a}$, $0.3H^{15\beta,a}$), 3.94–4.16 м (5.2H, $H_2C^{6'\alpha}$, $H_2C^{10'\alpha}$, 0.3 $H_2C^{6'\beta}$, $0.3H_2C^{10'\beta}$), 4.28–4.46 м [2.6H, $(H^{5'A}, H^{5'B})^\alpha$, 0.3 $(H^{5'A}, H^{5'B})^\beta$], 4.61–4.73 (1.3H, $H^{4'\alpha}$, $0.3H^{4'\beta}$), 5.47–5.49 м (1.3H, $H^{3'\alpha}$, $0.3H^{3'\beta}$), 5.59–5.61 м (1.3H, $H^{2'\alpha}$, $0.3H^{2'\beta}$), 5.75–5.79 м (0.3H, $H^{1'\beta}$), 6.01 д (1H, $H^{1'\alpha}$, *J* 5.0 Гц), 7.39–8.12 м (13 $H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.41 (C^{20}), 13.67 ($C^{9'}$, $C^{13'}$), 19.05 ($C^{8'}$, $C^{12'}$), 19.96 (C^2), 20.42 (C^{17}), 20.44 (C^{11}), 21.75 (C^6), 29.01 (C^{18}), 32.41 ($C^{7'}$), 32.45 ($C^{11'}$), 37.42 (C^3), 38.11 (C^{10}), 38.16 (C^{12}), 39.52 (C^{13}), 39.57 (C^1), 41.54 (C^7), 44.05 (C^4), 48.48 (C^8), 48.76 (C^{15}), 54.41 (C^{14}), 54.49 (C^9), 54.89 (C^5), 57.31 ($C^{5'\beta}$), 63.19 ($C^{5'\alpha}$), 68.02 д.д ($C^{6'}$, $C^{10'}$, *J* 12.7, 5.9 Гц), 77.24 ($C^{4'\beta}$), 77.83 ($C^{4'\alpha}$), 82.16 ($C^{3'\beta}$), 82.28 ($C^{3'\alpha}$), 82.66 ($C^{2'\beta}$), 83.19 ($C^{2'\alpha}$), 101.07 ($C^{1'\beta}$), 103.05 д ($C^{1'\alpha}$, *J* 5.3 Гц), 128.63 ($C_{аром}$), 128.72 д ($C_{аром}$), 130.03 д ($C_{аром}$), 133.92 ($C_{аром}$), 165.12 [O$\underline{C}$(O)Ar], 165.57 [O$\underline{C}$(O)Ar], 176.84 (C^{19}), 222.24 (C^{16}). Спектр ЯМР ^{31}P, δ, м.д.: –3.33 (α-PO_4^-), –0.68 (β-PO_4^-). Масс-спектр, *m/z*: 873.53 $[M + Na]^+$. Найдено, %: C 66.43; H 7.48; P 3.66. $C_{47}H_{63}O_{12}P$. Вычислено, %: C 66.34; H 7.46; P 3.64. *M* 850.97.

5'-*O*-(16,19-Диоксо-*энт*-бейеран-19-ил)-2',3'-ди-*O*-бензоил-α,β-D-рибофуранозил-1-*O*-дибутилфосфат (16). Выход 0.11 г (32%), $[\alpha]_D^{20}$ – 20.0 (*c* 0.8, CH_2Cl_2). Соотношение α/β 0.5. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.71 с (3H, $H_3C^{20\beta}$), 0.73 с (1.5H, $H_3C^{20\alpha}$), 0.91–0.95 м (9H, $0.5H_3C^{9'\alpha}$, $H_3C^{9'\beta}$, $0.5H_3C^{13'\alpha}$, $H_3C^{13'\beta}$), 0.96 с (3H, $H_3C^{17\beta}$), 0.97 с (1.5H, $0.5H_3C^{17\alpha}$), 1.20 с (4.5H, $0.5H_3C^{18\alpha}$, $H_3C^{18\beta}$), 0.82–1.96 м [$39H^\beta$, $0.5H^\alpha$ *энт*-бейерановый каркас, $(C^{7'}\underline{H_2}C^{8'}\underline{H_2})^\alpha$, $(C^{7'}\underline{H_2}C^{8'}\underline{H_2})^\beta$, $(C^{11'}\underline{H_2}C^{12'}\underline{H_2})^\alpha$, $(C^{11'}\underline{H_2}C^{12'}\underline{H_2})^\beta$], 2.19 д (1.5H, $0.5H^{3\alpha,e}$, $H^{3\beta,e}$, *J* 13.1 Гц), 2.58–2.69 м (1.5H, $0.5H^{15\alpha,a}$, $H^{15\beta,a}$), 4.06–4.16 м [6H, 0.5 $H_2C^{6'\alpha}$, $0.5H_2C^{10'\alpha}$, $H_2C^{6'\beta}$, $H_2C^{10'\beta}$], 4.27–4.54 м [3H, $0.5(H^{5'A}, H^{5'B})^\alpha$, $(H^{5'A}, H^{5'B})^\beta$], 4.59–4.68 (1.5H, $0.5H^{4'\alpha}$, $H^{4'\beta}$), 5.41–5.46 м (0.5H, $0.5H^{3'\alpha}$), 5.60 уш.с (1H, $H^{3\beta}$), 5.62–5.66 м (0.5H, $0.5H^{2'\alpha}$), 5.73–5.75 м (1.5H, $0.5H^{1'\alpha}$, $H^{2\beta}$), 6.03 д (1H, $H^{1'\beta}$, *J* 5.7 Гц), 7.33–8.01 м ($15H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.49 (C^{20}), 13.67 ($C^{11'}$, $C^{15'}$), 18.77, 19.08 ($C^{10'}$, $C^{14'}$), 19.98 (C^2), 20.00 (C^{17}), 20.45 (C^{11}), 21.79 (C^6), 29.03 (C^{18}), 32.34 ($C^{9'}$, $C^{13'}$), 37.44 (C^3), 38.12 (C^{10}), 38.17 (C^{12}), 39.53 (C^{13}), 39.58 (C^1), 41.51 (C^7), 44.06 (C^4), 48.52 (C^8), 48.78 (C^{15}), 54.42 (C^{14}), 54.86 (C^9, C^5), 57.28 ($C^{5'\beta}$), 64.71 ($C^{5'\alpha}$), 67.50 д ($C^{8'}$, $C^{12'}$, *J* 5.9 Гц), 72.07

($C^{4'\alpha}$), 72.50 ($C^{4'\beta}$), 75.80 д ($C^{3'\alpha}$, *J* 9.1 Гц), 76.32 ($C^{3'\beta}$), 79.57 д ($C^{2'\beta}$, *J* 17.1 Гц), 80.31 д ($C^{2'\alpha}$, *J* 16.0 Гц), 100.50 ($C^{1'\alpha}$), 102.43 д ($C^{1'\beta}$, *J* 3.5 Гц), 128.53 ($C_{аром}$), 129.93 ($C_{аром}$), 133.74 ($C_{аром}$), 165.03 [O<u>C</u>(O)Ar], 165.44 [O<u>C</u>(O)Ar], 176.92 (C^{19}), 222.45 (C^{16}). Спектр ЯМР ^{31}P, δ, м.д.: –2.81 (β-PO_4^-), –0.58 (α-PO_4^-). Масс-спектр, *m/z*: 873.68 [*M* + Na]$^+$, 889.72 [*M* + K]$^+$. Найдено, %: C 66.31; H 7.51; P 3.60. $C_{47}H_{63}O_{12}P$. Вычислено, %: C 66.34; H 7.46; P 3.64. *M* 850.97.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хайбуллин Р.Н., Стробыкина И.Ю., Катаев В.Е., Лодочникова О.А., Губайдуллин А.Т., Мусин Р.З. *ЖОХ*. **2009**, *79*, 795. [Khaibullin R.N., Strobykina I.Yu., Kataev V.E., Lodochnikova O.A., Gubaidullin A.T., Musin R.Z. *Russ, J. Gen. Chem*. **2009**, *79*, 967.] doi 10.1134/S107036320905017X
2. Chatsudthipong V., Muanprasat C. *Pharmacol. Ther*. **2009**, *121*, 41. doi 10.1016/j.pharmthera.2008.09.007
3. Ma J., Ma Z., Wang J., Milne R.W., Xu D., Davey A.K., Evans A.M. *Diabetes Obes. Metab*. **2007**, *9*, 597. doi 10.1111/j.1463-1326.2006.00630.x
4. Xu D., Li L., Wang J., Davey A.K., Zhang S., Evans A.M. *Life Sci*. **2007**, *80*, 269. doi 10.1016/j.lfs.2006.09.008
5. Mizushina Y., Akihisa T., Ukiya M., Hamasaki Y., Murakami-Nakai C., Kuriyama I., Takeuchi T., Sugawara F., Yoshida H. *Life Sci*. **2005**, *77*, 2127. doi 10.1016/j.lfs.2005.03.022
6. Катаев В.Е., Милицина О.И., Стробыкина И.Ю., Ковыляева Г.И., Мусин Р.З., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Зуева М.Н., Мордовской Г.Г., Толстиков А.Г. *Хим.-фарм. ж*. **2006**, *40*, 473. [Kataev V.E., Militsina O.I., Strobykina I.Yu., Kovylyaeva G.I., Musin R.Z., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Zueva M.N., Mordovskoi G.G., Tolstikov A.G. *Pharm. Chem. J*. **2006**, *40*, 473.] doi 10.1007/s11094-006-0157-9
7. Al-Dhabi N.A., Arasu M.V., Rejiniemon T.S. *Evid.-Bas. Compl. Altern. Med*. **2015**, *2015*, 164261. doi 10.1155/2015/164261
8. Андреева О.В., Шарипова Р.Р., Стробыкина И.Ю., Кравченко М.А., Стробыкина А.С., Волошина А.Д., Мусин Р.З., Катаев В.Е. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1349. [Andreeva O.V., Sharipova R.R., Strobykina I.Yu., Kravchenko M.A., Strobykina A.S., Voloshina A.D., Musin R.Z., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 1324.] doi 10.1134/S1070428015090201
9. Гарифуллин Б.Ф., Шарипова Р.Р., Стробыкина И.Ю., Андреева О.В., Кравченко М.А., Катаев В.Е. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1517. [Garifullin B.F., Sharipova R.R., Strobykina I.Yu., Andreeva O.V., Kravchenko M.A., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 1488.] doi 10.1134/S1070428015100231
10. Garifullin B.F., Strobykina I.Yu., Sharipova R.R., Kravchenko M.A., Andreeva O.V., Bazanova O.B., Kataev V.E. *Carbohyd. Res*. **2016**, *431*, 15. doi 10.1016/j.carres.2016.05.007
11. Testai L., Strobykina I.Yu., Semenov V.V., Semenova M., Da Pozzo E., Martelli A., Citi V., Martini C., Breschi M.C., Kataev V.E., Calderone V. *Int. J. Mol. Sci*. **2017**, *18*, 2056. doi 10.3390/ijms18102060
12. Liu Y., Wang T., Ling Y., Bao N., Shi W., Chen L., Sun J., Sun J. *Chem. Bio. Drug Des*. **2017**, *90*, 473. doi 10.1111/cbdd.12956
13. Khaybullin R.N., Zhang M., Fu J., Liang X., Li T., Katritzky A.R., Okunieff P., Qi X. *Molecules*. **2014**, *19*, 18676. doi 10.3390/molecules191118676
14. Wu Y., Liu C.-J., Liu X., Dai G.-F., Du J.-Y., Tao J.-C. *Helvetica Chim. Acta*. **2010**, *93*, 2052. doi 10.1002/hlca.201000046
15. Huang T.-J., Yang C.L., Kuo Y.C., Chang Y.C., Yang L.-M., Chou B.-H., Lin S.-J. *Bioorg. Med. Chem*. **2015**, *23*, 720. doi 10.1016/j.bmc.2014.12.064
16. Strobykina I.Yu., Belenok M.G., Semenova M.N., Semenov V.V., Babaev V.M., Rizvanov I.Kh., Mironov V.F., Kataev V.E. *J. Nat. Prod*. **2015**, *78*, 1300. doi 10.1021/acs.jnatprod.5b00124
17. Шарипова Р.Р., Андреева О.В., Гарифуллин Б.Ф., Стробыкина И.Ю., Стробыкина А.С., Волошина А.Д., Кравченко М.А., Катаев В.Е. *ХПС*. **2018**, *54*, 81. [Sharipova R.R., Andreeva O.V., Garifullin B.F., Strobykina I.Yu., Strobykina A.S., Voloshina A.D., Kravchenko M.A., Kataev V.E. *Chem. Nat. Comp*. **2018**, *54*, 92.] doi 10.1007/s10600-018-2267-5
18. Стробыкина И.Ю., Гарифуллин Б.Ф., Шарипова Р.Р., Волошина А.Д., Стробыкина А.С., Добрынин А.Б., Катаев В.Е. *ХПС*. **2017**, *53*, 936. [Strobykina I.Yu., Garifullin B.F., Sharipova R.R., Voloshina A.D., Strobykina A.S., Dobrynin A.B., Kataev V.E. *Chem. Nat. Comp*. **2017**, *53*, 1011.] doi 10.1007/s10600-017-2210-1
19. Стробыкина И.Ю., Андреева О.В., Гарифуллин Б.Ф., Шарипова Р.Р., Катаев В.Е. *ЖОХ*. **2017**, *87*, 523. [Strobykina I.Yu., Andreeva O.V., Garifullin B.F., Sharipova R.R., Kataev V.E. *Russ. J. Gen. Chem*. **2017**, *87*, 579.] doi 10.1134/S1070363217030331
20. Стробыкина И.Ю., Гарифуллин Б.Ф., Стробыкина А.С., Волошина А.Д., Шарипова Р.Р., Катаев В.Е.

ЖОХ. **2017**, *87*, 694. [Strobykina I.Yu., Garifullin B.F., Strobykina A.S., Voloshina A.D., Sharipova R.R., Kataev V.E. *Russ. J. Gen. Chem*. **2017**, *87*, 890.] doi 10.1134/S1070363217030331

21. Sanki A.K., Boucau J., Srivastava P., Adams S.S., Ronning D.R., Sucheck S.J. *Bioorg. Med. Chem*. **2008**, *16*, 5672. doi 10.1016/j.bmc.2008.03.062
22. Ferrier R.J., Haines S.R. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*. **1984**, 1689. doi 10.1039/P19840001689
23. Nishizono N., Nair V. *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*. **2000**, *19*, 283. doi 10.1080/15257770008033010
24. Podvalnyy N.M., Sedinkin S.L., Abronina P.I., Zinin A.I., Fedina K.G., Torgov V.I., Kononov L.O. *Carbohyd. Res*. **2011**, *346*, 7. doi 10.1016/j.carres.2010.11.002
25. Ахиадорме Д.А., Подвальный Н.М., Орлова А.В., Чижов А.О., Кононов Л.О. *Изв. АН. Сер. хим*. **2016**, 2776. [Ahiadorme D.A., Podvalnyy N.M., Orlova A.V., Chizhov A.O., Kononov L.O. *Russ. Chem. Bull*. **2016**, *65*, 2776.] doi 10.1007/s11172-016-1654-y
26. Gao M., Chen Y., Tan S., Reibenspies J.H., Zingaro R.A. *Heteroat. Chem*. **2008**, *19*, 199. doi 10.1002/hc.20388
27. Lopez G., Nugier-Chauvin C., Remond C., O'Donohue M. *Carbohyd. Res*. **2007**, *342*, 2202. doi 10.1016/j.carres.2007.06.001
28. Korochkina M., Fontanella M., Casnati A., Arduini A., Sansone F., Ungaro R., Latypov Sh., Kataev V., Alfonsov V. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 5457. doi 10.1016/j.tet.2005.03.127
29. Aitken A.A., Collet C.J., Mesher Sh.T.E. *Synthesis*. **2012**, *44*, 2515. doi 10.1055/s-0031-1290823

Phosphorylated Glycoconjugates on the Basis of Diterpenoid Isosteviole, D-Arabinofuranose, and D-Ribofuranose

R. R. Sharipova, M. G. Belenok, I. Yu. Strobykina, and V. E. Kataev*

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, RAS, 420088, Russia, Tatarstan, Kazan, ul. Akademika Arbuzova 8
**e-mail: kataev@iopc.ru*

Received April 5, 2018
Revised February 10, 2019
Accepted February 19, 2019

The first representatives of the phosphorylated glycoconjugates of diterpenoid isosteviol (16-oxo-ent-beyeran-19-oic acid) obtained by acid hydrolysis of the glycosides of the plant *Stevia rebaudiana* were synthesized in three stages. In the first stage, glycoconjugates in which isosteviol was connected to a carbohydrate residue via the C^5 atom were obtained by the reaction of isosteviol with methyl-5-*O*-*p*-tosyl-2,3-di-*O*-benzoyl-D-ribofuranoside and arabinofuranoside. In the second stage, the anomeric methoxy groups of glycoconjugates were replaced by a bromine atom to form 2,3-di-*O*-benzoyl-D-ribofuranosyl and 2,3-di-*O*-benzoyl-D-arabinofuranosyl bromides which in the third stage were converted to the target phosphorylated glycoconjugates by the reaction with dibutylphosphate.

Keywords: isosteviol, arabinofuranose, ribose, glycoterpenoids, glycoconjugates, glycosides