

СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ КОНЬЮГАТОВ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОМОЩЬЮ N-ОКСИФТАЛИМИДА И N,N'-ДИЦИКЛОГЕКСИЛКАРБОДИИМИДА

© 2024 г. А. И. Файрушина¹, С. Ф. Петрова¹, Л. А. Балтина^{1,*}

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия
*e-mail: baltina@anrb.ru

Поступило в редакцию 10 октября 2024 г.
После доработки 5 ноября 2024 г.
Принято к печати 7 ноября 2024 г.

Предложен селективный синтез аминокислотных конъюгатов глицирризиновой кислоты, содержащих остатки аминокислот в углеводной части гликозида, с использованием N-оксифталимида (НОРt) и N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC), *трет*-бутиловых и бензиловых/4-нитробензиловых эфиров L-аминокислот с выходом 55–60%. Деблокированием сложноэфирных групп получены свободные конъюгаты глицирризиновой кислоты с валином, изолейцином, метионином, фенилаланином, лейцином, тирозином и глутаминовой кислотой.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, аминокислоты, конъюгаты, N-оксифталимид, N,N'-дициклогексилкарбодиимид

DOI: 10.31857/S0044460X24070035, **EDN:** SMAXNF

ВВЕДЕНИЕ

Глицирризиновая кислота – основной тритерпеновый гликозид корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и уральской (*Gl. uralensis* Fisher) относится к числу лидирующих природных гликозидов, перспективных для медицины в качестве платформы для получения новых биологически активных веществ с противовоспалительной, противоязвенной, гипогликемической, противоопухолевой, иммуностропной и противовирусной активностью [1–5]. Среди производных глицирризиновой кислоты особый интерес представляют конъюгаты глицирризиновой кислоты с аминокислотами и их эфирами, среди которых нами обнаружены эффективные ингибиторы вирусов ВИЧ-1 [6], гриппа А/Н1N1 [7], SARS-CoV [8], флавивирусов Денге [9, 10] и Зика [11]. Среди аминокислотных конъюгатов глицирризиновой

кислоты также впервые найдены высокоэффективные ингибиторы SARS-CoV-2 и его мутантных вариантов [12].

Ранее нами были разработаны способы получения конъюгатов глицирризиновой кислоты, содержащих остатки аминокислот в углеводной и тритерпеновой части молекулы гликозида с использованием N-оксибензотриазола (НОВt) и N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC) [13] или N-оксифталимида (НОPh) и DCC [14]. Предложены также способы синтеза конъюгатов глицирризиновой кислоты, содержащих алкиловые (метилловые, этиловые, *трет*-бутиловые) эфиры аминокислот в углеводной части гликозида, с использованием N-оксисукцинимидом (HOSu) и DCC [10, 15, 16] или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида [10, 17, 18]. Показано, что наличие свободной COOH-группы в тритерпеновой части молекулы гликозида

имеет определяющее значение для противовирусной активности аминокислотных конъюгатов глицирризиновой кислоты в отношении различных вирусов [7, 9–12], поэтому разработка методов синтеза этих соединений по-прежнему остается актуальной задачей для получения библиотек различных аминокислотных производных глицирризиновой кислоты, среди которых могут быть найдены новые соединения-хиты с высокой противовирусной активностью.

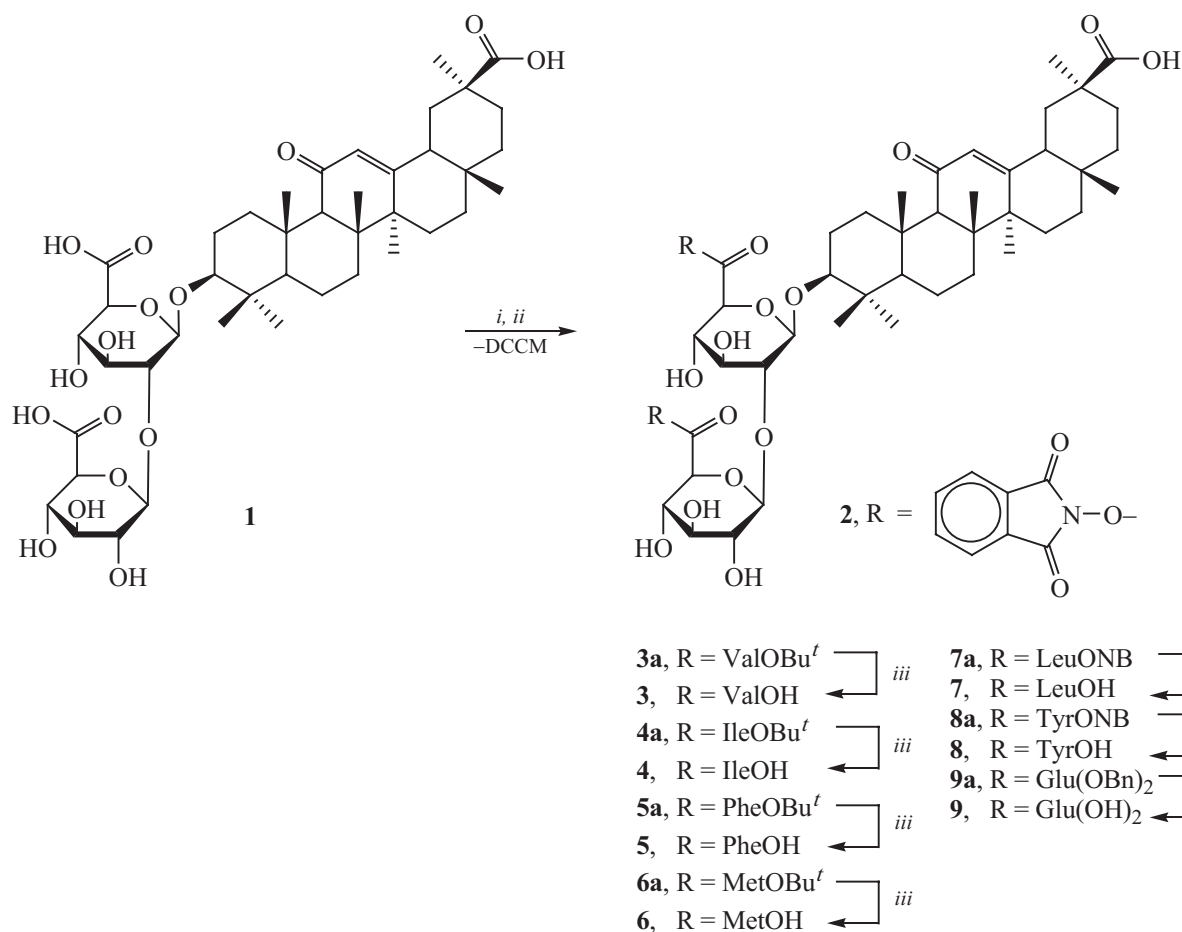
Настоящая работа посвящена селективному синтезу конъюгатов глицирризиновой кислоты, содержащих остатки свободных аминокислот в углеводной части гликозида, с использованием

НОРt-DCC, *трет*-бутиловых и бензиловых/4-нитробензиловых эфиров L-аминокислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакцию конденсации глицирризиновой кислоты с *трет*-бутиловыми или бензиловыми/4-нитробензиловыми эфирами аминокислот проводили в две стадии путем превращения глицирризиновой кислоты **1** в активированный эфир **2** с помощью НОРt и DCC в среде диоксана или тетрагидрофурана при соотношении **1**:НОРt:DCC = 1:(2.3–2.5):(2.3–2.5) ммоль при 0–5 и 20–22°C. Образующийся активированный эфир **2** в виде раствора после отделения осадка N,N'-

Схема 1.



Условия реакции: *i*, НОРt, DCC, ТГФ, 0–5°C, 1.5 ч, затем 20–22°C, 5 ч; *ii*, АК, Et₃N, ТГФ, 20–22°C, 24 ч; *iii*, CF₃COOH, 40 мин; *iv*, H₂, Pd/C, 75% AcOH. АК = ValOBU^t·HCl, IleOBU^t·HCl, PheOBU^t·HCl, MetOBU^t·HCl, LeuONB·C₆H₅SO₃H, TyrONB·C₆H₅SO₃H, Glu(OBn)₂·HCl. NB = CH₂C₆H₄-4-NO₂.

дициклогексилмочевины (DCCM) вводили в реакцию с аминокислотами – гидрохлоридами *трет*-бутиловых эфиров (Val, Ile, Phe, Met) или бензолсульфонатами/гидрохлоридами бензиловых/4-нитробензиловых эфиров L-аминокислот (Leu, Tyr, Glu) – в присутствии избытка третичного основания (Et_3N) при комнатной температуре (20–22°C) в течение 24 ч. Образующиеся в результате реакции защищенные конъюгаты **3а–6а** (схема 1) переосаждали из метанола диэтиловым эфиром и удаляли сложноэфирные *трет*-бутильные группы путем обработки защищенных конъюгатов трифторуксусной кислотой в хлористом метиле при 20–22°C. Деблокированные аминокислотные конъюгаты **3–6** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с выходами 55–60%. Конъюгаты **7а–9а**, содержащие остатки бензиловых/4-нитробензиловых эфиров аминокислот, выделены с помощью колоночной хроматографии с выходами 55–58% и охарактеризованы впервые методом спектроскопии ЯМР высокого разрешения (^1H 500 МГц и ^{13}C 125 МГц). Защитные бензильные/4-нитробензильные группы конъюгатов **7а–9а** удаляли гидрогенолизом в 75%-ной уксусной кислоте в присутствии 5% Pd/C, получая целевые соединения **7–9** с количественными выходами. Чистота всех полученных аминокислотных конъюгатов контролировалась методами ТСХ и ВЭЖХ на обращенно-фазовых колонках и составляла 96–99% (см. Дополнительные материалы, рис. S1–S7). Структуры полученных соединений подтверждены спектральными методами (ИК, ЯМР ^{13}C) и сравнением данных ТСХ, ВЭЖХ и ЯМР с известными образцами, полученными по ранее описанным методикам [10, 13, 15–17].

Так, в спектрах ЯМР ^{13}C конъюгатов **3–9** содержатся дополнительные сигналы атомов углерода групп COOH аминокислот в области слабого поля (171–173 м. д.), атомов углерода $\alpha\text{-CH}$ -групп в области 53–59 м. д. и сигналы групп CH и CH_2 аминокислотных остатков. В спектрах ЯМР ^{13}C конъюгатов, содержащих фрагменты ароматических аминокислот, имеется набор характеристических сигналов арильных атомов углерода в области слабого поля (115–156 м. д.). Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

ВЫВОДЫ

Предложен новый селективный способ получения конъюгатов глицирризиновой кислоты с аминокислотами путем активации карбоксильных групп углеводов

ной части гликозида с помощью N-оксифталимида и DCC, позволяющий получать целевые соединения как с использованием *трет*-бутиловых, так и бензиловых/4-нитробензиловых эфиров аминокислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu) в пасте с вазелиновым маслом. Спектры ЯМР регистрировали на импульсном спектрометре Bruker Avance-III 500 МГц с рабочей частотой 500.13 (^1H) и 125.47 МГц (^{13}C), внутренний стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Оптическую активность измеряли на поляриметре PerkinElmer 341 в трубке длиной 1 дм при 20–22°C ($\lambda_{\text{Na}} = 546$ нм). ВЭЖХ-Анализ проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 (Япония) на обращенно-фазовых колонках Vydac 218TP C18 (250×4.6 мм, 5 мкм) (GRACE, США) и Zorbax RXC18 (250×4.6 мм, 5 мкм) (Agilent, США); подвижная фаза – метанол, скорость потока – 1 мл/мин, спектрофотометрический диодно-матричный детектор ($\lambda = 254$ нм). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Сорбфил (Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей бензол–этанол (5:1, об.) или хлороформ–этанол (5:1, об.). Пятна веществ обнаруживали 15%-ным раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 210–215°C в течение 2–3 мин. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле КСК (фракция 50–160 мкм) (Сорбполимер, Россия).

Глицирризиновая кислота получена из коммерческой моноаммонийной соли с содержанием основного вещества 92±0.8% согласно известной методике [19]. Для работы применяли N-оксифталимид и N,N'-дициклогексилкарбодиимид (Alfa Aesar), гидрохлориды *трет*-бутиловых и бензолсульфонаты/гидрохлориды бензиловых/4-нитробензиловых эфиров L-аминокислот (Chemapol). Очистку растворителей проводили по методикам, описанным в работе [20].

Общая методика получения конъюгатов глицирризиновой кислоты 3–6. К раствору 0.82 г (1.0 ммоль) глицирризиновой кислоты в 20 мл диоксана или тетрагидрофурана при 0–5°C прибавляли 2.3–2.5 ммоль N-гидроксифталимида и 2.3–2.5 ммоль N,N'-дициклогексилкарбодиимида и перемешивали смесь при охлаждении 1.5 ч, затем при 20–22°C в

течение 4–5 ч. Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали и к фильтрату добавляли 2.5 ммоль гидрохлорида *трет*-бутилового эфира аминокислоты и 2 мл триэтиламина и выдерживали смесь с периодическим перемешиванием при 20–22°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли холодной водой (200 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и переосаждали из метанола эфиром, получая карбоксизащищенные конъюгаты **3а–6а**, которые использовали далее без очистки.

Для удаления сложноэфирных *трет*-бутильных групп полученные соединения (0.6–0.8 г) растворяли в смеси 20 мл трифторуксусной кислоты и хлористого метилена (1:1). Смесь выдерживали 1 ч при 20–22°C, упаривали в вакууме и хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя градиентной смесью хлороформ–метанол–вода, 400:10:1→50:10:1 (по объему). Индивидуальные по ТСХ фракции объединяли и упаривали.

Общая методика получения конъюгатов глицирризиновой кислоты 7–9. К раствору 0.82 г (1.0 ммоль), глицирризиновой кислоты в 30 мл диоксана или тетрагидрофурана при 0–5°C прибавляли 2.3–2.5 ммоль *N*-гидроксифталимида, 2.3–2.5 ммоль *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида и перемешивали смесь при охлаждении 1.5 ч, затем при 20–22°C в течение 4–5 ч. Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, к фильтрату прибавляли 2.5 ммоль бензолсульфоната 4-нитробензилового эфира *L*-лейцина-/тирозина или гидрохлорида дибензилового эфира *L*-глутаминовой кислоты, 2.0 мл триэтиламина и выдерживали смесь с периодическим перемешиванием при 20–22°C в течение 24 ч. Смесь выливали в холодную воду (200 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Полученные соединения **7а–9а** хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя градиентной смесью CHCl_3 – MeOH – H_2O , 400:10:1→50:10:1 (по объему) с контролем по ТСХ. Индивидуальные по ТСХ фракции объединяли и упаривали.

Для удаления сложноэфирных бензильных/4-нитробензильных защитных групп выделенные конъюгаты глицирризиновой кислоты **7а–9а** (0.4–0.5 г) растворяли в 75%-ной AcOH , прибавляли 0.1–0.2 г катализатора (10% Pd/C) и пропускали через раствор водород до исчезновения исходного вещества (ТСХ-контроль). Катализатор отфильтровывали,

раствор упаривали и деблокированные соединения переосаждали из метанола эфиром.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-валил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-валил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (3). Выход 55%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 55° ($c = 0.04$, EtOH) $\{[\alpha]_D^{20}$ 57° ($c = 0.02$, MeOH) [10] $\}$, t_R 2.65 мин (чистота 98.7±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1724 ср (COOH), 1660 ср (C=O), 1539 ср (CONH). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [10]. Найдено, %: С 60.96; Н 7.82; N 2.64. $\text{C}_{52}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{18}$. Вычислено, %: С 61.16; Н 7.90; N 2.74. M 1021.17.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-изолейцил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-изолейцил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (4). Выход 60%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 57°C ($c = 0.02$, MeOH). $\{[\alpha]_D^{20}$ 56°C ($c = 0.04$, EtOH) [10] $\}$, t_R 2.77 мин (чистота 98.5±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1716 ср (COOH), 1662 ср (C=O), 1539 ср (CONH). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [10]. Найдено, %: С 61.72; Н 7.90; N 2.57. $\text{C}_{54}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{18}$. Вычислено, %: С 61.81; Н 8.07; N 2.67. M 1049.22.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-фенилаланил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-фенилаланил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (5). Выход 56%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 58° ($c = 0.04$, MeOH) $\{[\alpha]_D^{20}$ 60° ($c = 0.04$, MeOH) [10] $\}$, t_R 2.73 мин (чистота 99.6±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500–3200 ш (ОН, NH), 1716 ср (COOH), 1658 ср (C=O), 1529, 1500 с (CONH, Ph). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [10]. Найдено, %: С 64.35; Н 7.12; N 2.44. $\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{18}$. Вычислено, %: С 64.49; Н 7.22; N 2.50. M 1117.24.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-метионил]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-метионил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (6). Выход 57%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 57° ($c = 0.05$, MeOH) $\{[\alpha]_D^{20}$ 55° ($c = 0.05$, MeOH) [16] $\}$, t_R 2.68 мин (чистота 97.9±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450–3200 ш (ОН, NH), 1724 ср (COOH), 1661 ср (C=O), 1535 с (CONH). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [16]. Найдено, %: С 57.42; Н 7.35; N 2.44;

S 5.76. $C_{52}H_{80}N_2O_{18}S_2$. Вычислено, %: C 57.55; H 7.43; N 2.58; S 5.89. *M* 1085.17.

3-О-[(2-О-Глюкопиранозилуроноил)-4-нитробензилокси-L-лейцил]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-4-нитробензилокси-L-лейцил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (7a). Выход 55%, аморфное вещество, R_f 0.25 (бензол-этанол, 5:1), $[\alpha]_D^{20}$ 52° ($c = 0.04$, EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1746 ср (COOR), 1716 ср (COOH), 1658 ср (C=O), 1525 с (Ar, CONH). Спектр ЯМР 1H (CD_3OD), δ , м. д.: 0.68–0.78 м (2H), 0.81 с и 0.83 с (6H, CH_3), 0.94–0.96 м (6H, CH_3), 0.98–1.00 м (2H), 1.04 с (3H, CH_3), 1.09 с (3H, CH_3), 1.11–1.18 м (6H, CH_3), 1.22–1.24 м (2H), 1.30 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.39 с (3H, CH_3), 1.40 с (3H, CH_3), 1.58–2.42 м (12H), 2.58–2.65 м (2H), 2.74 с (1H), 2.77 с (1H), 2.86–2.92 м (2H), 3.02 с (1H), 3.06 с (1H), 3.13–3.22 м (2H), 3.30–3.32 м (6H), 3.40–3.43 м (2H), 3.52–3.65 м (5H), 3.71–3.80 м (5H), 4.56 д (1H, $H1'$, J 7.7 Гц), 4.64 д (1H, $H1''$, J 7.9 Гц), 5.33–5.26 м (2H), 5.58 с (1H, H^{12}), 7.43–7.44 м (3H, 2H-Ar + NH), 7.58–7.60 м (3H, 2H-Ar + NH), 7.83–7.84 м (2H, Ar), 8.23 д (2H, Ar, J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_C , м. д.: 15.46 (C^{24}), 15.64 (C^{25}), 17.02 (C^6), 17.92 (C^{26}), 22.48 (C^{27}), 25.88 (C^{15}), 25.59 (C^{16}), 26.18 (C^2), 26.87 (C^{23}), 27.39 (C^{28}), 27.84 (C^{29}), 30.64 (C^{21}), 31.57 (C^{17}), 32.39 (C^7), 36.61 (C^{10}), 37.64 (C^{22}), 39.18 (C^1), 40.01 (C^4), 41.02 (C^{19}), 42.85 (C^{14}), 43.52 (C^{20}), 46.54 (C^8), 48.50 (C^{18}), 55.22 (C^5), 61.79 (C^9), 71.67 ($C^{4'}$, $C^{4''}$), 73.21 ($C^{2''}$), 74.90 ($C^{3'}$), 75.79 ($C^{3''}$), 75.99 ($C^{5'}$), 76.20 ($C^{5''}$), 82.35 ($C^{2'}$), 89.44 (C^3), 103.80 ($C^{1'}$), 104.82 ($C^{1''}$), 127.52 (C^{12}), 170.85 ($C^{6'}$), 171.09 ($C^{6''}$), 171.57 (C^{13}), 179.04 (C^{30}), 201.18 (C^{11}); 2LeuOCH₂C₆H₄NO₂, 20.48 (2CH₃), 22.04 (2CH₃), 24.57 (2CH), 40.23 (CH₂), 40.31 (CH₂), 50.61 (α-CH), 51.72 (α-CH), 65.09 (2CH₂), 123.33 (2C-Ar), 125.54 (C-Ar), 128.05 (2C-Ar), 129.19 (C-Ar), 129.91 (C-Ar), 130.64 (C-Ar), 143.38 (2C-Ar), 147.63 (2C-Ar), 171.88 (COOCH₂C₆H₄NO₂), 172.07 (COOCH₂C₆H₄NO₂). Найдено, %: C 61.76; H 6.95; N 4.06. $C_{68}H_{94}N_4O_{22}$. Вычислено, %: C 61.89; H 7.18; N 4.24. *M* 1319.45.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуроноил)-L-лейцил]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-L-лейцил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (7). Выход 84%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 62° ($c = 0.06$, EtOH) $\{[\alpha]_D^{20}$ 63° ($c = 0.06$, EtOH) [10] $\}$, t_R 2.72 мин (чистота 99.1±0.8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

3500–3200 ш (ОН, NH), 1718 ср (COOH), 1658 ср (C=O), 1540 ср (CONH). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C соответствовали опубликованным ранее [10]. Найдено, %: C 61.70; H 7.90; N 2.55. $C_{54}H_{84}N_2O_{18}$. Вычислено, %: C 61.81; H 8.07; N 2.67. *M* 1049.22.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуроноил)-4-нитробензилокси-L-тирозил]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-4-нитробензилокси-L-тирозил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (8a). Выход 58%, аморфное вещество, R_f 0.30 (бензол-этанол, 5:1), $[\alpha]_D^{20}$ 50° ($c = 0.06$, EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1746 ср (COOR), 1650 ср (C=O), 1614, 1518 с (Ph, CONH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.60–0.62 м (2H), 0.68 с (3H, CH_3), 0.73 с (3H, CH_3), 0.76–0.86 м (2H), 0.90 с (3H, CH_3), 0.94 с (3H, CH_3), 0.96 с (3H, CH_3), 0.99–1.04 м (2H), 1.07 с (3H, CH_3), 1.19–1.23 м (2H), 1.28 с (3H, CH_3), 1.31–1.39 м (5H), 1.54–2.23 м (12H), 2.48 с (1H, H^9), 2.93 уш. с (3H), 3.07–3.11 м (2H), 3.22 т (1H, J 8.5 Гц), 3.38–3.44 м (4H), 3.58–3.71 м (2H), 4.39 д (1H, $H^{1'}$, J 6.5 Гц), 4.54 д (1H, $H^{1''}$, J 6.5 Гц), 4.55–4.57 м (2H), 5.00–5.22 м (3H), 5.37–5.60 м (3H), 5.82 с (1H, H^{12}), 6.60–6.67 м (4H, Ar), 6.96 д (4H, Ar, J 6.0 Гц), 7.43–7.47 м (4H, Ar), 7.94 м (1H, NH), 8.08–8.26 м (5H, 4H-Ar + NH), 9.25 с (2H, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 16.47 (C^{24}), 16.55 (C^{25}), 17.34 (C^6), 18.74 (C^{26}), 23.31 (C^{27}), 26.03 (C^{15}), 26.28 (C^{16}), 26.49 (C^2), 27.69 (C^{23}), 28.31 (C^{28}), 28.80 (C^{29}), 30.89 (C^{21}), 31.95 (C^{17}), 32.54 (C^7), 36.60 (C^{10}), 36.89 (C^{22}), 37.98 (C^1), 38.94 (C^4), 41.11 (C^{19}), 43.28 (C^{14}), 43.51 (C^{20}), 45.27 (C^8), 48.50 (C^{18}), 54.83 (C^5), 61.53 (C^9), 71.63 ($C^{4'}$), 71.86 ($C^{4''}$), 75.20 ($C^{2''}$), 75.29 ($C^{3'}$), 76.15 ($C^{3''}$), 76.37 ($C^{5'}$), 76.60 ($C^{5''}$), 82.18 ($C^{2'}$), 89.57 (C^3), 103.95 ($C^{1'}$), 104.89 ($C^{1''}$), 127.76 (C^{12}), 168.58 ($C^{6'}$), 168.91 ($C^{6''}$), 170.01 (C^{13}), 178.14 (C^{30}), 199.33 (C^{11}); 2TyrOCH₂C₆H₄NO₂, 36.73 (2CH₂), 54.29 (α-CH), 54.49 (α-CH), 65.04 (CH₂), 65.20 (CH₂), 115.63 (C-Ar), 115.70 (C-Ar), 123.70 (C-Ar), 123.84 (2C-Ar), 123.88 (2C-Ar), 124.44 (C-Ar), 126.75 (C-Ar), 127.12 (C-Ar), 128.69 (4C-Ar), 130.51 (4C-Ar), 143.90 (C-Ar), 143.93 (C-Ar), 147.46 (C-Ar), 147.49 (C-Ar), 156.64 (C-Ar), 156.73 (C-Ar), 171.28 (COOCH₂C₆H₄NO₂), 171.37 (COOCH₂C₆H₄NO₂). Найдено, %: C 62.45; H 6.28; N 3.80. $C_{74}H_{90}N_4O_4$. Вычислено, %: C 62.61; H 6.39; N 3.95%. *M* 1419.48.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуроноил)-L-тирозил]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-L-тирозил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (8). Выход 85%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20} 60^\circ$ ($c = 0.04$, EtOH) $\{[\alpha]_D^{20} 62^\circ$ ($c = 0.04$, MeOH) [13]}, t_R 2.46 мин (чистота 96.9±0.8%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3500–3200 ш (ОН, NH), 1720 ср (COOH), 1661 ср (C=O), 1553 с (CONH), 1515 (Ph). Спектры ЯМР соответствовали опубликованным ранее [13]. Найдено, %: С 62.55; Н 6.86; N 2.32. $\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{20}$. Вычислено, %: С 62.70; Н 7.02; N 2.44. M 1149.25.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуроноил)-1,5-добензилокси-L-глутамоил]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-1,5-добензилокси-L-глутамоил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (9a). Выход 56%, аморфное вещество, R_f 0.47 (бензол–этанол, 5:1), $[\alpha]_D^{20} 42^\circ$ ($c = 0.04$, EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1734 ср (COOR), 1654 ср (C=O), 1526 ср (Ar, CONH). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 0.68 с (3H, CH_3), 0.78 с (3H, CH_3), 0.80–0.95 м (2H), 1.02 с и 1.04 с (6H, CH_3), 1.08 с (6H, CH_3), 1.15–1.28 м (2H), 1.31 с (2H), 1.35 с (6H, CH_3), 1.38 с (1H), 1.50–2.24 м (12H), 2.33 с (1H, H^9), 2.36–2.46 м (6H), 2.70–2.72 м (1H, H^{18}), 3.15–3.32 м (3H), 3.42–3.56 м (3H), 3.63–3.78 м (2H), 4.52–4.62 м (2H), 4.76 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 7.7 Гц), 5.05–5.26 м (5H), 5.69 с (1H, H^{12}), 7.25–7.34 м (24H, Ar), 7.47 уш. с (1H, NH), 7.50 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_C , м. д.: 16.98 (C^{25}), 17.10 (C^{24}), 18.06 (C^6), 19.28 (C^{26}), 23.85 (C^{27}), 26.80 (C^2), 27.53 (C^{15}), 27.66 (C^{16}), 28.17 (C^{23}), 29.03 (C^{28}), 29.38 (C^{29}), 30.66 (C^{21}), 32.50 (C^{17}), 33.51 (C^7), 37.70 (C^{10}), 38.32 (C^{22}), 40.03 (C^1), 40.38 (C^4), 42.13 (C^{19}), 44.11 (C^{14}), 44.47 (C^{20}), 46.32 (C^8), 49.51 (C^{18}), 56.03 (C^5), 72 (C^9), 73.14 ($\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{4'}$), 75.05 ($\text{C}^{2''}$), 75.24 ($\text{C}^{3'}$), 75.33 ($\text{C}^{3''}$), 76.62 ($\text{C}^{5'}$), 77.17 ($\text{C}^{5''}$), 80.87 ($\text{C}^{2'}$), 90.34 (C^3), 104.42 ($\text{C}^{1'}$), 104.54 ($\text{C}^{1''}$), 128.96 (C^{12}), 171.15 (C^6), 171.45 ($\text{C}^{6''}$), 171.98 (C^{12}), 178.38 (C^{30}), 201.92 (C^{11}); 2Glu($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)₂, 27.06 (2CH₂), 27.15 (CH₂), 27.27 (CH₂), 31.05 (CH₂), 31.28 (CH₂), 52.21 (α-CH), 52.44 (α-CH), 67.29 (CH₂), 67.33 (CH₂), 68.02 (CH₂), 68.12 (CH₂), 128.80 (C-Ar), 128.92 (C-Ar), 128.96 (2C-Ar), 128.99 (2C-Ar), 129.06 (2C-Ar), 129.19 (2C-Ar), 129.27 (2C-Ar), 129.30 (4C-Ar), 129.36 (2C-Ar), 129.38 (2C-Ar), 136.31 (C-Ar), 136.37 (C-Ar), 136.77 (C-Ar), 136.82 (C-Ar), 174.04 ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 173.54 ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 173.35 ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 172.74

($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Найдено, %: С 66.35, Н 7.00, N 1.85. $\text{C}_{80}\text{H}_{102}\text{O}_{22}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 66.55, Н 7.12, N 1.94. M 1443.63.

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуроноил)-L-глутамоил]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-L-глутамоил}-(3β,20β)-11-оксо-18βH-олеан-12-ен-30-овая кислота (9). Выход 80%, аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20} 50^\circ$ ($c = 0.04$, EtOH), $\{[\alpha]_D^{20} 49^\circ$ ($c = 0.02$, MeOH) [16]}, t_R 2.84 мин (чистота 95.7±0.8%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3600–3200 ш (ОН, NH), 1715 ср (COOH), 1660 ср (C=O), 1530 ср (CONH). Спектры ЯМР соответствовали опубликованным ранее [16]. Найдено, %: С 57.65; Н 6.86; N 2.46. $\text{C}_{52}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{22}$. Вычислено, %: С 57.76; Н 7.08; N 2.59. M 1081.14.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Светлана Фёдоровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0680-6182>

Балтина Лидия Ашрафовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6291-5260>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 22-43-08002 МНК-MOST) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S00444460X24070035 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. 311 с.
2. Baltina L.A., Kondratenko R.M. // Curr. Bioactive Compd. 2021. Vol. 17. P. 41. doi 10.2174/1573407216666200210122751
3. Chen K., Yang R., Shen F.-Q., Zhu H.-L. // Curr. Med. Chem. 2020. Vol. 27. P. 6219. doi 10.2174/0929867325666191011115407

4. Rehman M.U., Farooq A., Ali R., Bashir S., Bashir N., Majeed S., Taifa S., Ahmad S.B., Arafah A., Sameer A.S., Khan R., Qamar W., Rasool S., Ahmad A. // *Curr. Drug Metabolism*. 2020. Vol. 21. P. 436. doi 10.2174/1389200221666200620204914
5. Sun Z.-G., Zhao T.-T., Lu N., Yang Y.-A., Zhu H.-L. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2019. Vol. 19. P. 826. doi 10.2174/1389557519666190119111125
6. Baltina L. // *Curr. Med. Chem.* 2003. Vol. 10. N 2. P. 155. doi 10.2174/0929867033368538
7. Baltina L.A., Zarubaev V.V., Baltina L.A., Orshanskaya J.A., Fairushina A.I., Kiselev O.I., Yunusov M.S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. P. 1742. doi 10.1016/j.bmcl.2015.02.074
8. Hoefer H., Baltina L.A., Michaelis M., Kondratenko R.M., Baltina L.A., Jr., Tolstikov G.A., Doerr H.W., Cinatl J. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. N 4. P. 1256. doi 10.1021/jm0493008
9. Baltina L.A., Tasi Y.-T., Huang S.-H., Lai H.-C., Baltina L.A., Petrova S.F., Yunusov M.S., Lin C.-W. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29. P. 126645. doi 10.1016/j.bmcl.2019.126645
10. Hour M.-J., Chen Y., Lin Ch.-S., Baltina L.A., Kan J.-Y., Tsai Y.-T., Kiu Y.-T., Lai H.-Ch., Baltina L.A., Jr., Petrova S.F., Lin C.-W. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 10309. doi 10.3390/ijms231810309
11. Baltina L.A., Hour M.-J., Liu Y.-C., Chang Y.-S., Huang S.-H., Lai H.-C., Kondratenko R.M., Petrova S.F., Yunusov M. S., Lin C.-W. // *Virus Res.* 2021. Vol. 294. P. 198290; doi 10.1016/j.virusres.2020.198290
12. Le U.N.P., Chang Y.-J., Lu C.-H., Chen Y., Su W.-C., Chao S.-T., Baltina L.A., Jr., Petrova S.F., Li S.-R., Hung M.-C., Lai M.M.C., Baltina L.A., Lin C.-W. // *Antiviral Res.* 2024. Vol. 227. P. 105920. doi 10.1016/j.antiviral.2024.105920
13. Балтина Л.А. (мл.), Файрушина А.И., Балтина Л.А., Еропкин М.Ю., Коновалова И.И., Петрова П.А., Еропкина Е.М. // *ХПС*. 2017. № 6. С. 932; Baltina L.A., Jr., Fairushina A.I., Baltina L.A., Eroпкиn M.Yu., Konvalova N.I., Petrova P.A., Eroпкиna E.M. // *Chem. Nat. Compd.* 2017. Vol. 53. N 6. P. 932. doi 10.1007/s10600-017-2209-7
14. Балтина Л.А. (мл.), Файрушина А.И., Балтина Л.А. // *ЖОХ*. Т. 85. Вып. 12. С. 2003; Baltina L.A., Jr., Fairushina A.I., Baltina L.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 12. P. 2735. doi 10.1133/S1070363215120129
15. Балтина Л.А. (мл.), Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Басченко Н.Ж., Плясунова О.А. // *Биоорг. хим.* 2009. Т. 35. № 4. С.563; Baltina L.A., Jr., Kondratenko R.M., Baltina L.A., Baschenko N.Z., Plyasunova O.A. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2009. Vol. 35. N 4. P. 510. doi 10.1134/S106816200904014
16. Кондратенко Р.М., Балтина Л.А. (мл.), Балтина Л.А., Басченко Н.Ж., Толстиков Г.А. // *Биоорг. хим.* 2006. Т. 32. № 6. С. 660; Kondratenko R.M., Baltina L.A., Jr., Baltina L.A., Baschenko N.Zh., Tolstikov G.A. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2006. Vol. 32. N 6. P. 595. doi 10.1134/S1068162006060136
17. Baltina L.A., Baltina L.A., Jr., Kondratenko R.M., Petrova S.F. // *Chem. Nat. Compd.* 2020. Vol. 56. N 3. P. 569. doi 10.1007/s10600-020-03095-y
18. Балтина Л.А., Балтина Л.А. (мл.), Кондратенко Р.М., Петрова С.Ф. // *Хим.-фарм. ж.* 2022. Т. 56. № 7. С. 14; Baltina L.A., Baltina L.A., Jr., Petrova S.F., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Sapozhnikova T.A. // *Pharm. Chem. J.* 2022. Vol. 56. N 7. P. 894. doi 10.1007/s11094-022-02724-w
19. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Мустафина С.Р., Флехтер О.Б., Муринов Ю.И., Давыдова В.А., Зарудий Ф.С., Исмаилова А.Ф., Толстиков Г.А. // *Хим.-фарм. ж.* 2001. Т. 35. № 1. С. 38; Baltina L.A., Kondratenko R.M., Mustafina S.R., Flekhter O.B., Murinov Yu.I., Davydova V.A., Zarudii F.S., Ismagilova A.F., Tolstikov G.A. // *Pharm. Chem. J.* 2001. Vol. 35. N 1. P. 40. doi 10.1023/A:1010454810888
20. Гордон А.Дж., Форд Р.А. *Спутник химика*. М.: Мир, 541 с.

Selective Synthesis of Amino Acid Conjugates of Glycyrrhizic Acid Using *N*-Oxyphthalimide and *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide

A. I. Fairushina¹, S. F. Petrova¹, and L. A. Baltina^{1,*}

¹ *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: baltina@anrb.ru*

Received October 10, 2024; revised November 5, 2024; accepted November 7, 2024

A selective synthesis of amino acid conjugates of glycyrrhizic acid containing amino acid residues in the carbohydrate part of the glycoside was proposed using *N*-oxyphthalimide (HOPT) and *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), *tert*-butyl and benzyl/4-nitrobenzyl esters of L-amino acids with yields of 55–60%. Free conjugates of glycyrrhizic acid with valine, isoleucine, methionine, phenylalanine, leucine, tyrosine and glutamic acid were obtained by deblocking the ester groups.

Keywords: glycyrrhizic acid, amino acids, conjugates, *N*-oxyphthalimide, *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide