



УДК 547.598.458.22

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2020 г. Л. А. Балтина*., Р. М. Кондратенко**, А. К. Булгаков**

*Уфимский институт химии Уфимского Федерального Научного Центра РАН,
Россия, 450054, Уфа, проспект Октября, 71

**ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Поступила в редакцию 06.08.2019 г.

После доработки 23.08.2019 г.

Принята к публикации 21.10.2019 г.

Осуществлен синтез и проведена оценка противомикробной активности новых производных глицирретовой кислоты, содержащих гидразидные фармакофорные группы. Наибольшую противомикробную активность проявил 3-*O*-ацетил-*N'*- (4-гидроксibenзилиден)гидразид глицирретовой кислоты. Это соединение оказывало антибактериальное действие как в отношении бактерий *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ent. cloace*, так и противогрибковую активность в отношении грибка вида *Candida albicans*. Минимальные ингибирующие концентрации этого соединения и пимафуцина для *C. albicans* оказались аналогичны.

Ключевые слова: глицирретовая кислота, гидразиды, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0132342320020062

ВВЕДЕНИЕ

Поиск и разработка новых противомикробных препаратов остается одной из актуальных проблем современной медицинской химии и микробиологии, что обусловлено распространяющейся резистентностью патогенных микроорганизмов к существующим химиотерапевтическим препаратам, а также утратой клинической значимости ряда антибиотиков. Возникновение устойчивости к антибиотикам приводит к снижению эффективности и длительности лечения заболеваний, росту числа госпитализаций, и увеличению видов бактериальных инфекций, не поддающихся лечению известными антибиотиками [1, 2].

Одним из перспективных путей создания новых противомикробных препаратов служит химическая модификация структур известных антибиотиков, природных соединений, в том числе – выделенных из растений [3–6].

Показано, что основные биологически активные компоненты как самого экстракта корней солодки голой и уральской (*Glycyrrhiza glabra* L., *Gl. uralensis* Fisher) (Leguminosae), так и выделяе-

мые из них индивидуальные природные соединения, проявляют разнообразную биологическую и фармакологическую активность – противовирусную, противоопухолевую, противовоспалительную, противоязвенную, антиоксидантную, гепатопротекторную, антимикробную и др. [7]. Экстракты и компоненты экстрактов солодкового корня обнаружили противомикробную активность в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов, а также противогрибковую активность в отношении ряда грибов, таких как *Phytium ultimum*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Candida albicans* [8, 9].

Основной пентациклический тритерпеноид, выделенный из экстрактов солодкового корня, глицирретовая (глицирретининовая) кислота (ГЛК) (I), проявляет активность в отношении тест-микробов стафилококковой, кишечной и спорообразующей групп [7]. ГЛК обнаружила защитное действие при грибковой инфекции *C. albicans* в мышинных моделях [8], а также при стафилококковой пневмонии, вызванной бактериями *Staphylococcus aureus* [9].

Глицирренат натрия показал *in vitro* выраженную противомикробную активность относительно золотистого стафилококка и микобактерий [7]. Установлена антибактериальная активность сульфонамидных производных ГЛК в отношении грам-

Сокращения: ГЛК – глицирретовая кислота; МПБ – мясопептонный бульон; МИК – минимальная ингибирующая концентрация.

Автор для связи: (тел.: +7 (347) 235-52-88; эл. почта: baltina@anrb.ru).

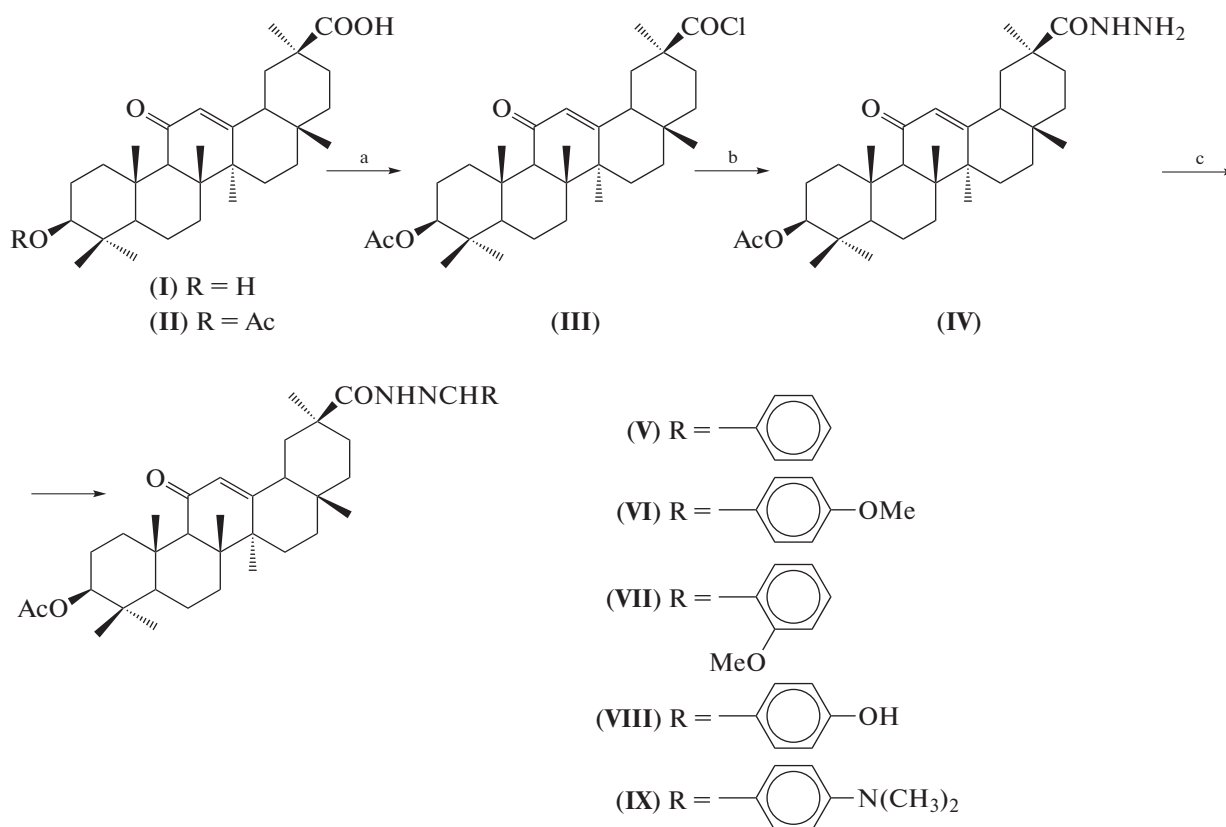
положительных (*St. aureus*, *Bacillus anthracis*, *Cryni-bacteria bovis*) и грамотрицательных (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*) бактерий [7]. Однако использование ГЛК в качестве базовой структуры (скаффолда) для синтеза ее биологически активных производных, а также изучение зависимости структура–активность до сих пор остаются малоизученным направлением.

Настоящая работа посвящена синтезу ряда азотсодержащих производных ГЛК, модифицированных по карбоксильной группе гидразидными фармакофорными группами, а также оценке их противомикробной и противогрибковой активности на панели штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов. О противомикробных свойствах данной группы производных ГЛК в литературе не сообщалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез исходного гидразида ГЛК (IV) (схема 1) проводили обработкой гидразингидратом в хлористом метиле полученного хлорангидрида 3-*O*-ацетата глицирретовой кислоты (III), (вы-

ход 75%) [7]. Взаимодействием ацилгидразида (IV) с ароматическими альдегидами в этаноле при кипячении в течение 6 ч получены бензилиденгидразида (V)–(IX) с выходами 70–75%, структура которых подтверждена спектрами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , а также элементным анализом. В спектрах ЯМР ^1H соединений (V)–(IX) в области слабого поля присутствуют дополнительные сигналы протонов CONH- и N=CH-групп и ароматических протонов (9.9–7.3 м.д.). В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы ароматических атомов углерода (132.2–111.0 м.д.). Для соединений (IV), (VI) и (VII) сняты ЯМР ^1H (500 МГц) и ^{13}C спектры высокого разрешения и проведено полное отнесение сигналов протонов и атомов углерода. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений (VI) и (VII) протоны OCH₃-группы ароматических остатков обнаруживаются при 3.88 и 3.86 м.д., протоны N=CH находятся в слабом поле (8.88–8.76 м.д.). Протоны N(CH₃)-группы в спектре соединения (IX) обнаруживаются при 3.07 и 2.99 м.д. соответственно.



Условия реакций: а) SOCl_2 , бензол; б) NH_2NH_2 , CH_2Cl_2 ; в) RCHO , EtOH , 78°C , 6 ч

Схема 1.

Проведена оценка противомикробной активности ГЛК и ее производных в отношении грам-

положительных и грамотрицательных бактерий *St. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*,

Таблица 1. Противомикробная (бактериостатическая и фунгиостатическая) активность ГЛК и ее производных

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) (мг/мл)								
	<i>Ec</i>	<i>Pv</i>	<i>Kp</i>	<i>Sa</i>	<i>Cd</i>	<i>Ea</i>	<i>Pa</i>	<i>Ecl</i>	<i>Ca</i>
ГЛК (I)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1.0
(IV)	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
(V)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	10
(VI)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
(VII)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
(VIII)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.001
(IX)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	10
Цефтриаксон	0.5	0.05	0.05	0.5	0.05	0.05	0.05	—	0.05
Пимафуцин	—	—	—	—	—	—	—	—	0.001

Примечание. *Ec* – *Escherichia coli*; *Pv* – *Proteus vulgaris*; *Kp* – *Klebsiella pneumonia*; *Sa*, *Staphylococcus aureus*; *Cd* – *Citrobacter diversus*; *Ea* – *Enterobacter aerogenes*; *Pa* – *Pseudomonas aeruginosa*; *Ecl* – *Enterobacter cloace*; *Ca* – *Candida albicans*. Приведены средние результаты двух измерений МИК.

Pr. vulgaris, *Citrobacter diversus*, *Ent. aerogenes*, *Ent. cloace* и патогенных грибов *C. albicans* согласно [10, 11]. В качестве препаратов сравнения использовали антибиотик цефтриаксон (Шрея, Индия) и противогрибковый препарат пимафуцин (Астеллас, Нидерланды). В табл. 1 представлены полученные нами данные по противомикробной активности исследованных соединений.

Результаты исследования показали, что модификация гидразида (IV) путем введения различных ароматических групп приводит к усилению противомикробной активности полученных бензилиденгидразидов. Наибольшей противомикробной активностью обладают ГЛК и *N'*-(4-гидроксибензилиденгидразид) (VIII). Соединение (VIII) оказывало как антибактериальное действие в отношении всех исследованных грамположительных и грамотрицательных бактерий, так и противогрибковую активность в отношении патогенных грибов *C. albicans*, что свидетельствует о широком спектре его действия. Величина минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении исследованных бактерий для ГЛК и соединения (VIII) оказалась выше, чем у препарата сравнения цефтриаксона. Величина МИК (VIII) в отношении грибов *C. albicans* (0.001 мг/мл) была равной величине МИК препарата сравнения – пимафуцина. Величины МИК гидразидов (V)–(VII) во всех случаях оказались значительно выше, чем соответствующая величина для ГЛК и соединения (VIII) (1 мг/мл). Исходный гидразид (IV) был неактивен (МИК > 10 мг/мл) как в отношении исследованных бактерий, так и грибов. Таким образом, введение бензилиденгидразидных фармакоформных групп по С30 положению ГЛК оказывает существенное влияние на противомикробную активность соединений. Выявленное соединение–лидер (VIII) перспективно для даль-

нейших исследований в качестве противогрибкового агента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на импульсном спектрометре Bruker Avance-III (Германия) с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 МГц (¹³C) или Bruker AMX-300 (Германия) с рабочей частотой 300 (¹H) и 75.5 (¹³C) МГц в CDCl₃. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта – тетраметилсилана (ТМС), *J* – в герцах. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР проведены с использованием стандартного пакета программ спектрометра Bruker Avance-III и литературных данных для производных ГЛК и бензальгидразидов бетулиновой кислоты [12, 13]. ИК-спектры записаны на спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu, Япония) в пасте с вазелиновым маслом. Оптическую активность измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 (США) в трубке длиной 1 дм при 20–22°C (λ_{Na} 546 нм). Температуры плавления определяли на микростолике Voetius (Германия) и не исправляли. Элементный анализ проводили на приборе CHNS-анализатор HeKatech (Германия).

Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках Сорбфил (Сорбополимер), используя систему растворителей бензол–этанол, 10 : 1 (А). Пятна веществ обнаруживали 5% раствором H₂SO₄ в этаноле с последующим нагреванием при 120–125°C в течение 2–3 мин. Для колоночной хроматографии использовали силикагель КСК (фракция 50–150, сухая классификация) (Сорбополимер). Очистку растворителей проводили по описанным методикам [14]. Растворители упаривали в вакууме при температуре 40–45°C. ГЛК (I) получали гидролизом глицирризиновой кислоты согласно

методике [7]. Т. пл. 293–295°C, $[\alpha]_D^{20} + 163^\circ$ (*c* 0.04, CHCl_3). (Лит. [7]: т. пл. 290–292°C, $[\alpha]_D^{20} + 165^\circ$ (*c* 0.04, CHCl_3)). 3-*O*-ацетат ГЛК (II) синтезировали обработкой ГЛК укусным ангидридом в пиридине [7]. Т. пл. 315–317°C. $[\alpha]_D^{20} + 165^\circ$ (*c* 0.4; CHCl_3). (Лит. [7]: т. пл. 317–321°C; $[\alpha]_D^{20} + 140$ – 145° (CHCl_3)). Хлорангидрид 3-*O*-ацетил-ГЛК (III) получали обработкой соединения (II) SOCl_2 в бензоле и использовали без дальнейшей очистки [7].

Гидразид 3-*O*-ацетил-глицерретовой кислоты (IV). К раствору 2.0 г (3.8 ммоль) хлорангидрида 3-*O*-ацетил-ГЛК (III) в 50 мл хлористого метилена при перемешивании и охлаждении в бане со льдом (0–5°C) прибавляли по каплям 11.0 мл (36 ммоль) гидразин-гидрата (85%) и перемешивали 1 ч. Затем промывали смесь 5% раствором NaHCO_3 (100 мл), водой (100 мл), сушили MgSO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с СГ, элюируя смесью бензол–этанол, 300 : 1, 200 : 1, 100 : 1 (по объему). Выход 1.5 г, 75%. R_f 0.60 (A). $[\alpha]_D^{20} + 175^\circ$ (*c* 0.04, CH_2Cl_2). ИК (ν , см^{-1}): 3387 (NH), 1733 (OAc), 1658 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ^1H -ЯМР (500 МГц): 8.52 (уш.с., 1H, CONH), 5.53 (с, 1H, H12), 4.50 (дд, 1H, J 11.6 и 4.5, H3), 2.80 (дд, 1H, J 10.6 и 3.4, H18), 2.32 (м, 1H, H1_b), 2.31 (с, 1H, H9), 2.18 (дт, 1H, J 12.8 и 2.5, H1_a), 2.06 (с, 3H, COCH₃), 2.05–1.85 (м, 3H, H16_b, H2_b), 1.80 (тд, 1H, J 13.7 и 4.1, H2_a), 1.70–1.52 (м, 7H, 2H6, H19_b, H15_b, H21_b, H22_b), 1.50–1.30 (м, 7H, H7_a, H15_a, H16_a, H19_a, H22_a, NH₂), 1.31 (с, 3H, C²⁷H₃), 1.25 (с, 3H, C²⁶H₃), 1.12 (с, 3H, C²⁵H₃), 1.09 (с, 3H, C²⁹H₃), 1.00 (м, 1H, H21_a), 0.88, 0.87 (2 с, 6H, C²³H₃, C²⁴H₃), 0.80 (м, 1H, H5), 0.75 (с, 3H, C²⁸H₃). Спектр ^{13}C -ЯМР (125 МГц): 200.1 (C11), 174.8 (C30), 171.0 (COCH₃), 170.0 (C13), 127.9 (C12), 80.6 (C3), 61.7 (C9), 55.0 (C5), 48.6 (C18), 45.4 (C20), 43.3 (C14), 43.2 (C8), 40.7 (C19), 38.8 (C1), 38.0 (C4), 37.4 (C22), 36.9 (C10), 32.7 (C7), 31.8 (C17), 31.3 (C21), 29.0 (C29), 28.5 (C38), 28.0 (C28), 26.5 (C16), 26.2 (C15), 23.5 (C2), 23.3 (C27), 21.4 (COCH₃), 18.9 (C26), 17.3 (C6), 16.6 (C24), 16.1 (C25). Найдено, %: C 72.65, H 9.52, N 5.22. $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено, %: C 72.96, H 9.67, N 5.32. m/z 526.73 [M^+].

Общая методика получения *N*'-бензилиденгидразидов (V)–(IX). Смесь 0.5 ммоль (0.26 г) гидразида (IV) и соответствующего ароматического альдегида (0.5–0.6 ммоль) в 10 мл этанола кипятили 6 ч. Затем реакционную смесь разбавляли 1% раствором соляной кислоты (10 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с СГ, элюируя бензолом и смесью бензол–этанол, 300 : 1, 200 : 1,

100 : 1 (по объему). Индивидуальные по ТСХ фракции объединяли и упаривали.

***N*'-Бензилиденгидразид 3-ацетокси-18βH-олеан-12-ен-11-он-30-овой кислоты (V).** Выход 0.22 г, 72%. R_f 0.60 (A), $[\alpha]_D^{20} + 144^\circ$ (*c* 0.06, CHCl_3). ИК (ν , см^{-1}): 3330 (NH), 1729 (Ac), 1652 ($\text{C}=\text{O}$), 1647, 1620 (C_6H_5). Спектр ^1H -ЯМР (300 МГц): 8.95, 8.50 (оба с., 2H, CONH, N=CH), 7.54–7.26 (м, 5H, C_6H_5), 5.67 (с, 1H, H12), 4.52 (м, 1H, H3), 2.04 (с, 3H, COCH₃), 1.85–1.1.50 (м, 3H, CH₂ в пентациклическом скелете), 1.30 (с, 3H, C²⁷H₃), 1.25 (с, 6H, C²⁶H₃, C²⁵H₃), 1.17 (с, 3H, C²⁹H₃), 1.00 (с, 3H, C²⁸H₃), 0.86 (с, 6H, C²³H₃, C²⁴H₃), 0.73 (с, 3H, C²⁸H₃). Спектр ^{13}C -ЯМР (75.5 МГц): 200.2 (C11), 175.0 (C30), 171.1 (COCH₃), 170.1 (C13), 149.0 (N=CH), 130.0–122.0 (C1'–C6', C12), 80.6 (C3), 61.6 (C9), 55.0 (C5), 48.4 (C18), 45.4 (C20), 43.3 (C14), 43.2 (C8), 40.7 (C19), 38.8 (C1), 38.0 (C4), 37.4 (C22), 36.8 (C10), 32.7 (C7), 31.9 (C17), 31.2 (C21), 29.2 (C29), 28.4 (C23), 28.0 (C28), 26.4, 26.3 (C16, C15), 23.5 (C2), 23.3 (C27), 21.8 (COCH₃), 18.7 (C26), 17.3 (C6), 16.6 (C24), 16.3 (C25). Найдено, %: C 75.95, H 8.72, N 4.42. $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 76.18, H 8.85, N 4.56. m/z 614.83 [M^+].

***N*'-(4-Метоксибензилиден)гидразид 3-ацетокси-18βH-олеан-12-ен-11-он-30-овой кислоты (VI).** Выход 0.22 г, 70%. R_f 0.52, $[\alpha]_D^{20} + 152^\circ$ (*c* 0.05, CHCl_3). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 1729 (Ac), 1658 ($\text{C}=\text{O}$), 1596, 1588 (C_6H_4). Спектр ^1H -ЯМР (500 МГц): 9.83, 8.76 (оба с., 2H, CONH, N=CH), 8.01, 7.83 (оба д, 2H, J 8.6, H2', H6'), 7.01, 6.90 (оба д, 2H, J 8.9, H3', H5'), 5.65 (с, 1H, H12), 4.50 (дд, 1H, J 11.8 и 4.5, H3), 3.88 (с, 3H, OCH₃), 2.75 (дд, 1H, J 11.6 и 3.5, H18), 2.29 (с, 1H, H9), 2.17 (дд, 1H, J 12.3 и 3.3, H1_b), 2.01 (с, 3H, COCH₃), 2.00–1.90 (м, 4H, H1_a, H2_b, H16_b), 1.73 (тд, 1H, J 13.1 и 4.5, H2_a), 1.70–1.50 (м, 7H, 2H6, H7_b, H19_b, H15_b, H21_b, H22_b), 1.45–1.30 (м, 5H, H7_a, H15_a, H16_a, H22_a, H19_a), 1.29 (с, 3H, C²⁷H₃), 1.23 (с, 3H, C²⁶H₃), 1.21 (с, 3H, C²⁵H₃), 1.15 (с, 3H, C²⁹H₃), 1.05 (с, 3H, C²⁸H₃), 0.95 (м, 1H, H21_a), 0.83, 0.81 (оба с, 6H, C²³H₃, C²⁴H₃), 0.75 (м, 1H, H5). Спектр ^{13}C -ЯМР (75.5 МГц): 200.0 (C11), 174.7 (C30), 171.0 (COCH₃), 169.8 (C13), 164.5, 159.5 (N=CH, C4'), 131.9–114.3 (C1'–C3', C5', C6', C12), 80.6 (C3), 61.7 (C9), 55.5, 55.0 (C5, OCH₃), 48.4 (C18), 45.4 (C20), 43.3 (C14), 43.2 (C8), 40.8 (C19), 38.8 (C1), 38.0 (C4), 37.4 (C22), 36.9 (C10), 32.7 (C7), 31.8 (C17), 31.3 (C21), 29.0 (C29), 28.5 (C23), 28.0 (C28), 26.5 (C16), 26.2 (C15), 23.5 (C2), 23.3 (C27), 21.3 (COCH₃), 18.9 (C26), 17.3 (C6), 16.6 (C24), 16.1 (C25). Найдено, %: C 74.30, H 8.64, N 4.22. $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 74.49, H 8.76, N 4.34. M 644.86.

N'-(3-Метоксибензилиден)гидразид 3-O-ацетокси-18βH-олеан-12-ен-11-он-30-овой кислоты (VII).

Выход 0.24 г, 75%. R_f 0.65(A), $[\alpha]_D^{20} + 146^\circ$ (с 0.08, CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3214 (NH), 1727 (Ac), 1658 ($\text{C}=\text{O}$), 1609, 1600, 1586 (C_6H_4). Спектр ^1H -ЯМР (500 МГц): 9.97, 8.88 (оба с., 2H, CONH , $\text{N}=\text{CH}$), 7.69 (д, 1H, J 7.7, H6''), 7.60 (с, 1H, H2'), 7.45 (д, 1H, J 7.5, H4'), 7.35 (т, 1H, J 7.9, H5'), 7.14 (д, 1H, J 7.8, H3'), 5.70 (с, 1H, H12), 4.50 (дд, 1H, J 11.5 и 4.7, H3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 2.78 (дд, 1H, J 13.3 и 3.4, H18), 2.30 (с, 1H, H9), 2.18 (м, 1H, H1_b), 2.04 (с, 3H, COCH_3), 2.00-1.93 (м, 3H, H1_a, H2_b, H16_b), 1.77 (тд, 1H, H2_a, J 13.3 и 4.4), 1.70-1.50 (м, 7H, 2H6, H7_b, H19_b, H15_b, H21_b, H22_b), 1.45-1.30 (м, 5H, H7_a, H15_a, H16_a, H19_a, H22_a), 1.32 (с, 3H, C^{27}H_3), 1.25 (с, 3H, C^{26}H_3), 1.15 (3H, с, C^{25}H_3), 1.08 (с, 3H, C^{29}H_3), 0.86, 0.84 (оба с, 6H, C^{23}H_3 , C^{24}H_3), 0.79 (м, 1H, H5), 0.75 (с, 3H, C^{28}H_3). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц): 200.0 (C11), 175.2 (C30), 171.0 (COCH_3), 169.7 (C13), 160.2, 159.6 ($\text{N}=\text{CH}$, C3'), 130.9-114.5 (C1', C2', C4'-C6', C12), 80.7 (C3), 61.7 (C9), 55.4, 55.1 (C5, OCH_3), 48.3 (C18), 45.4 (C20), 43.3 (C14), 43.2 (C8), 40.9 (C19), 38.8 (C1), 38.0 (C4), 37.4 (C22), 36.9 (C10), 32.7 (C7), 31.8 (C17), 31.5 (C21), 29.0 (C29), 28.5 (C23), 28.0 (C28), 26.5 (C16), 26.3 (C15), 23.5 (C2), 23.3 (C27), 21.2 (COCH_3), 18.8 (C26), 17.3 (C6), 16.6 (C24), 16.2 (C25). Найдено, %: С 74.25, Н 8.73, N 4.25. $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 74.49, Н 8.76, N 4.34. M 644.86.

N'-(4-Гидроксибензилиден)гидразид 3-O-ацетокси-18βH-олеан-12-ен-11-он-30-овой кислоты (VIII).

Выход 0.23 г, 74%. R_f 0.55 (A), $[\alpha]_D^{20} + 162^\circ$ (с 0.04, CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3408 (NH), 1733 (Ac), 1661 ($\text{C}=\text{O}$), 1620, 1604 (C_6H_5). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 9.82, 8.85 (оба с, 2H, CONH , $\text{N}=\text{CH}$), 7.75-6.98 (м, 4H, H2', H3', H5', H6'), 5.65 (с, 1H, H12), 4.51 (дд, 1H, J 11.1 и 4.6, H3), 2.83 (д, 1H, J 12.9, H18), 2.30 (с, 1H, H9), 2.04 (с, 3H, COCH_3), 1.90-1.36 (м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете), 1.31 (с, 3H, C^{27}H_3), 1.27 (с, 3H, C^{26}H_3), 1.16 (с, 3H, C^{25}H_3), 1.08 (с, 3H, C^{29}H_3), 0.86, 0.84 (с, 6H, C^{23}H_3 , C^{24}H_3), 0.72 (с, 3H, C^{28}H_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75.5 МГц), 200.3 (C11), 175.0 (C30), 171.1 (COCH_3), 170.1 (C13), 162.8, 159.9 ($\text{N}=\text{CH}$, C4'), 132.2-116.1 (C1'-C3', C5', C6', C12), 80.7 (C3), 61.7 (C9), 55.1 (C5), 48.5 (C18), 45.5 (C20), 43.4 (C14), 43.2 (C8), 40.8 (C19), 38.8 (C1), 38.0 (C4), 37.4 (C22), 36.9 (C10), 32.7 (C7), 31.8 (C17), 31.3 (C21), 29.1 (C29), 28.5 (C23), 28.1 (C28), 26.5 (C16), 26.2 (C15), 23.5 (C2), 23.3 (C27), 18.9 (C26), 17.3 (C6), 16.6, 16.1 (C24, C25). Найдено, %: С 74.19, Н 8.62, N 4.26. $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %:

С 74.25, Н 8.63, N 4.44. M 630.83. m/z , 631.5 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 629.5 [$\text{M} - \text{H}$]⁻.

N'-(4,4-Диметиламино-бензилиден)гидразид 3-O-ацетокси-18βH-олеан-12-ен-11-он-30-овой

кислоты (IX). Выход 0.23 г, 72%. R_f 0.58 (A), $[\alpha]_D^{20} + 150^\circ$ (с 0.07, CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3408 (NH), 1733 (Ac), 1662 ($\text{C}=\text{O}$), 1620, 1599 (Ph). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц): 9.73, 8.55 (2H, с, CONH , $\text{N}=\text{CH}$), 7.74-6.67 (2H, м, H2', H3', H5', H6'), 5.71 (1H, с, H12), 4.49 (1H, дд, J 11.0 и 4.0, H3), 3.07, 2.99 (6H, оба с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.04 (3H, с, COCH_3), 1.80-1.50 (м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете), 1.36 (3H, с, C^{27}H_3), 1.22 (3H, с, C^{26}H_3), 1.15 (3H, с, C^{25}H_3), 1.10 (3H, с, C^{29}H_3), 0.88 (6H, с, C^{23}H_3 , C^{24}H_3), 0.80 (3H, с, C^{28}H_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75.5 МГц), 200.1 (C11), 174.8 (C30), 171.0 (COCH_3), 169.4 (C13), 154.4, 144.5 ($\text{N}=\text{CH}$, C4'), 132.0-111.0 (C1'-C3', C12), 80.7 (C3), 61.7 (C9), 55.0 (C5), 48.1 (C18), 45.4 (C20), 43.3 (C14), 43.2 (C8), 40.1 (C19), 38.8 (C1), 38.0 (C4), 37.4 (C22), 36.9 (C10), 32.7 (C7), 31.8 (C17), 31.3 (C21), 29.2 (C29), 28.5 (C23), 28.1 (C28), 26.5 (C16), 26.4 (C15), 23.6 (C2), 23.3 (C27), 21.3 (CH_3), 18.76 (C26), 17.4 (C6), 16.7 (C24), 16.3 (C25). Найдено, %: С 73.91, Н 8.82, N 6.50. $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 74.13, Н 9.09, N 6.65. M 631.86.

Изучение противомикробной активности соединений

В работе были использованы депонированные штаммы микроорганизмов ГИСК (Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Тарасевича Минздрава России) музея кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* и *Candida albicans*.

Противомикробную активность исследуемых соединений определяли методом "диффузии в агар" и десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ) согласно [10, 11]. Предварительно готовили раствор, содержащий 100 мг изучаемого соединения в 1 мл DMSO с последующим разведением МПБ до рабочей концентрации 10 мг/мл. В ряд пробирок с последовательными десятикратными убывающими концентрациями исследованных соединений в МПБ вносили тестовые культуры микроорганизмов. При этом микробная нагрузка составила 2.0×10^6 микробных тел в 1 мл питательной среды. Посевы инкубировали при 37°C в течение 72 ч и при 25°C в течение 48 ч, после чего визуально оценивали наличие или отсутствие роста тест-культуры. Дан-

ные МИК выражены как среднее значение двух измерений. В качестве препаратов сравнения использовали цефтриаксон (Шрея, Индия) и пимафуцин (Астеллас, Нидерланды).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № АААА-А17-11701191025-6 с использованием оборудования ЦПК “Химия”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rice L.B. // Biochem. Pharmacol. 2006. V. 71. P. 991–995.
2. Barlocco D., Meneghetti F. // Molecules. 2017. V. 22. P. 1127.
3. Тевяшова А.Н., Олсуфьева Е.Н., Преображенская М.Н. // Успехи химии. 2015. Т. 84. С. 61–97.
4. Covan M.M. // Clin. Microbiol. Rev. 1999. V. 12. P. 564–582.
5. Cain R., Narramore S., McPhillie M., Simmons K., Fishwick C.W.G. // Bioorg. Chem. 2014. V. 55. P. 69–76.
6. Fontany S., Grare M., Mayer J., Finance Ch., Duval R.E. // J. Ethnopharm. 2008. V. 120. P. 272–276.
7. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка: биоразнообразии, химия, применение в медицине. Новосибирск: Акад. Изд-во “Гео”, 2007. 311 с.
8. Wang L., Yang R., Yaun B., Liu Y., Liu Ch. // Acta Pharm. Sinica B. 2015. V. 5. P. 310–315.
9. Li H.-E., Qiu J.-Zh., Yang Zh.-Q., Dong J., Wang J.-F., Luo M.-J., Pan J., Dai X.-H., Zhang Y., Song B.-L., Deng X.-M. // Fitoterapia. 2012. V. 83. P. 241–248.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. Миронова А.Н. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 672 с.
11. Балтина Л.А., Булгаков А.К., Губайдуллин А.Г., Кондратенко Р.М. // Евразийский Союз ученых. 2018. С. 36–39.
12. Baltina L.A., Jr., Khudobko M.V., Mikhailova L.R., Baltina L.A., Fedorova V.A., Orshanskaya Ya.A., Zarubaev V.V., Kiselev O.I. // Chem. Nat. Compd. 2014. V. 50. P. 473–477.
13. Flekhter O.B., Boreko E.I., Nigmatullina L.R., Pavlova N.I., Nikolaeva S.N., Savinova O.V., Eremin V.F., Baltina L.A., Galin F.Z., Tolstikov G.A. // Russian J. Bioorg. Chem. 2003. V. 29. P. 296–301.
14. Гордон А.Дж., Форд Р.А. Спутник химика. Пер. с англ. М.: Мир, 1976.

Synthesis and Anti-Microbial Activity of Glycyrethic Acid Benzylidenhydrazides

L. A. Baltina^{*,#}, R. M. Kondratenko^{**}, and A. K. Bulgakov^{**}

[#]Phone: +7 (347) 235-52-88; e-mail: baltina@anrb.ru

^{*}Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Science Center, Russian Academy of Sciences, pr. Octyabrya 71, Ufa, 450054 Russia

^{**}Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, ul. Lenina 3, Ufa, 450000 Russia

The synthesis was carried out and the antimicrobial activity of the new derivatives of Glycyrrhetic acid containing hydrazide pharmacophore groups was evaluated. The greatest antimicrobial activity was shown by 3-*O*-acetyl-*N*-(4-hydroxybenzylidene) glycyrrhetic acid hydrazide. This compound had an antibacterial effect against *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloace*, as well as antifungal activity against the fungus *Candida albicans*. The minimum inhibitory concentrations of this compound and pimafulcin for *Candida albicans* were similar.

Keywords: glycyrrhetic acid, hydrazides, antimicrobial activity