



УДК 547.918+547.466+615.276

ТРАНСФОРМАЦИИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ II*. СИНТЕЗ ГЛИКОПЕПТИДОВ МОНОМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

Голетиков Г. А., Балтина Л. А., Кондратенко Р. М.*,
Насыров Х. М.*, Басченко Н. Ж.*, Лазарева Д. Н.*

Институт химии Башкирского научного центра
Уральского отделения Академии наук СССР, Уфа;

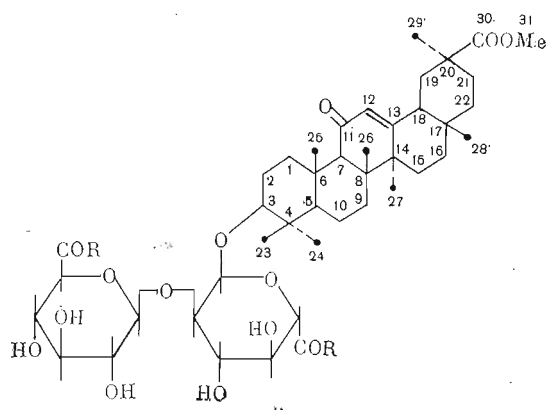
*Башкирский государственный медицинский институт им. 15-летия ВЛКСМ, Уфа

Осуществлен синтез трех тритерпеновых гликопептидов — производных монометилового эфира глицирризиновой кислоты, содержащих пептидный фрагмент N-ацетилмурамоилдипептида и его аналоги. Показано, что полученные соединения обладают высокой противовоспалительной активностью, сочетающейся с выраженным стимулирующим действием на гуморальные факторы иммунитета.

Известные в настоящее время противовоспалительные средства (производные салициловой кислоты, пиразолонна, индолилуксусной кислоты, кортикостероиды и др.) обладают определенным иммунодепрессивным действием [2], что в ряде случаев приводит к нежелательным побочным эффектам. Поэтому так актуален поиск высокоэффективных противовоспалительных средств с оригинальным типом действия, не угнетающим иммунную систему организма.

Ранее было показано, что производные тритерпенового гликозида — глицирризиновой кислоты — активного начала экстракта солодки — проявляют высокую противовоспалительную активность и низкую токсичность [3—6]. В связи с этим, а также в развитие работ [3, 7] по синтезу тритерпеновых гликопептидов — производных глицирризиновой кислоты, представляющих определенный интерес для медицины, нами разработан удобный способ получения гликопептидов монометилового эфира глицирризиновой кислоты, содержащих аминокислотные или дипептидные фрагменты.

Монометилловый эфир глицирризиновой кислоты (I) получали из монокальциевой соли последней при обработке CH_3I в N,N-диметилформамиде [3] и выделяли в индивидуальном состоянии с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.



I: R = OH

IIa: R = -Ala-ONb

IIб: R = -Ala-D-Glu(OBzl)-NH₂

IIв: R = -Ala-Glu(OBzl)-NH₂

IIIa: R = -Ala

IIIб: R = -Ala-D-Glu-NH₂

IIIв: R = -Ala-Glu-NH₂

* Сообщение I см. [1]. DMF — N,N-диметилформамид, Nb — n-нитробензил.

Конденсацию соединения (I) с *n*-нитробензиловым эфиром *L*-аланина и γ -бензиловыми эфирами *L*-аланил-*D*-изоглутамина и *L*-аланил-*L*-изоглутамина, полученными по методике [8]*, проводили по способу [9, 8] получения гликопептидов — фрагментов клеточных стенок бактерий с применением реагента Вудворда К (N-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфоната) [10].

Указанный метод конденсации O-незащищенных сахаров с защищенными аминокислотами позволяет проводить реакцию, не затрагивая спиртовых групп дисахаридной части.

Эфиры дипептидов и аминокислоты вводились в реакцию в виде трифторацетатов и гидробромида. Конденсацию проводили в среде безводного DMF в присутствии реагента Вудворта К и избытка триэтиламина. Защищенные тритерпеновые гликопептиды (II) были выделены после упаривания DMF в вакууме и обработки образующегося сиропа водой с выходом 63—65%. Защитные группы карбоксильных функций аминокислотного и дипептидных фрагментов молекул гликопептидов были сняты каталитическим гидрогенолизом над 5% Pd/C в водной уксусной кислоте. Деблокированные гликопептиды (IIIa—в) выделены в индивидуальном, по данным ТСХ, состоянии с помощью хроматографии на колонках с силикагелем с использованием в качестве элюента смеси хлороформ — метанол — вода (5:1:0,4). После кристаллизации при смеси метанол — эфир выход гликопептидов (IIIa—в) составлял 51—56%. Продукты охарактеризованы данными элементного и аминокислотного (в случае дипептидных фрагментов) анализов, а также данными ИК- и УФ-спектроскопии.

Так, в ИК-спектре защищенных гликопептидов (IIб, в) наблюдаются максимумы поглощения, характерные для NH-групп (1560—1530 см⁻¹), сложноэфирных групп COOBzl, COOMe (1740—1725 см⁻¹), карбонильных групп («Амид I» — 1690 см⁻¹; C11=O — 1660 см⁻¹), интенсивные максимумы OH-групп (широкая полоса 3600—3200 см⁻¹).

УФ-спектр содержит максимумы поглощения, характерные для системы α,β -ненасыщенного кетона (агликон) (255 и 315 нм) [1]. В ИК-спектре деблокированных гликопептидов (IIIб, в) исчезают частоты COOBzl-групп (1740 см⁻¹), структура агликона сохраняется (наблюдаются полосы $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов 12-ен-11-она при 255 и 315 нм в УФ-спектрах).

Гликопептид (IIIб) с дипептидным фрагментом, входящий в молекулу N-ацетилмурамоилдипептида [11, 12], а также его *L*-изоглутаминовый аналог (IIIв) представляют интерес в качестве нового типа иммуномодулирующих биологически активных веществ с низкой токсичностью, обладающих высокой противовоспалительной активностью.

Острая токсичность гликопептидов (IIIa—в) определена на белых мышах при внутрибрюшинном введении. По классификации ГОСТ 12.1.007-76 [13], изученные соединения относятся к умеренно токсичным веществам: LD₅₀ равно для (IIIa) 630(450—882), для (IIIб) — 780(578—1053), для (IIIв) 670(540—836) мг/кг.

Противовоспалительная активность соединений изучена на моделях формалинового и каррагенинового отека лапок крыс и гранулемного воспаления по Селье по сравнению с преднизолоном и глицирризиновой кислотой. Результаты испытаний показали, что соединения (IIIa—в) угнетают формалиновый и каррагениновый отеки активнее, чем структурный и фармакологический аналоги — глицирризиновая кислота и преднизолон (табл. 1).

Гликопептиды (IIIa—в) угнетают образование экссудата и гранулемы — (табл. 2), однако антиэкссудативный эффект соединений (IIIa) и (IIIв) более выражен, чем эффект структурного (глицирризиновой кислоты) и фармакологического аналога (преднизолон).

О влиянии соединений на иммунный ответ организма судили по количеству антителообразующих клеток, по титру агглютининов [14, 15],

* Синтез защищенных дипептидов Boc-Ala-*D*-Glu(OBzl)-NH₂ и Boc-Ala-*L*-Glu(OBzl)-NH₂ осуществлен в лаборатории синтеза пептидов ИБХ АН СССР им. М. М. Шемякина. Авторы выражают благодарность Т. М. Андроновой за помощь в этой работе.

Влияние соединений на отек лапок крыс, вызванный формалином и каррагенином *

Соединение	Доза, мг/кг **	Величина отека, мл			
		формалиновый		каррагениновый	
		через 3 ч	через 24 ч	через 3 ч	через 24 ч
IIIa	63	0,32±0,05	0,16±0,03	0,41±0,05	0,37±0,06
IIIб	78	0,36±0,07	0,20±0,02	0,45±0,04	0,36±0,04
IIIв	67	0,34±0,05	0,19±0,03	0,40±0,03	0,41±0,05
Глицирризиновая кислота	68	0,49±0,07	0,28±0,04	0,55±0,07	0,52±0,06
Преднизолон	10	0,48±0,06	0,26±0,03	0,48±0,05	0,50±0,07
Контроль ***	—	0,81±0,09	0,62±0,08	0,95±0,08	0,79±0,09

* Результаты статистически достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05 - 0,001$).

** Используемая доза составляла $1/10$ от LD₅₀.

*** Здесь и в других экспериментах в качестве контроля использовали физиологический раствор.

Таблица 2

Влияние соединений на гранулемное воспаление по Селье *

Соединение	Доза, мг/кг **	Все гранулемного мешка, г	Объем экссудата, мл
IIIa	63	1,50±0,20	0,60±0,10
IIIб	78	2,00±0,18	1,00±0,15
IIIв	67	1,70±0,15	0,80±0,11
Глицирризиновая кислота	68	1,40±0,21	1,30±0,10
Преднизолон	10	1,80±0,19	1,10±0,16
Контроль	—	3,00±0,25	2,00±0,18

* Результаты статистически достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05 - 0,001$).

** См. примечание к табл. 1.

Таблица 3

Влияние соединений на антителообразующие клетки и титр агглютининов ^a

Соединение	Доза, мг/кг	Антителообразующие клетки, $n \cdot 10^{-6}$ кл ^b	lg титра агглютининов
IIIa	50	1126±50 *	3,00±0,08 *
IIIб	50	1254±76 *	3,50±0,01 *
IIIв	50	1274±54 *	3,20±0,09 *
Метилурацил	250	1030±52	2,80±0,09
Контроль	—	927±65	2,50±0,09

^a Звездочками отмечены результаты, статистически достоверные по сравнению с контролем.

^b Приведено число антителообразующих клеток на $1 \cdot 10^6$ спленоцитов селезенки мышей.

а также по изменению веса иммунокомпетентных органов — селезенки, тимуса и лимфоузлов у мышей. Результаты опытов приведены в табл. 3 и 4.

Как видно из данных табл. 3, все исследованные соединения статистически достоверно увеличивают количество антителообразующих клеток. Параллельно с этим увеличивается также титр агглютининов. Указанные эффекты гликопептидов (IIIa — в) более выражены, чем действие известного иммуностимулятора метилурацила [16].

Увеличение количества антителообразующих клеток и повышение титра агглютининов соединениями (IIIa — в) сопровождалось увеличением веса иммунокомпетентных органов — селезенки, тимуса и лимфоузлов

Влияние соединений на вес иммунокомпетентных органов

Соединение	Доза, мг/кг	Вес органов, мг		
		селезенка	тимус	лимфоузел
IIIa	50	162,0±14,4 *	163,0±17,0 *	10,4±0,97 *
IIIб	50	158,0±9,3 *	123,0±7,5 *	7,50±0,97 *
IIIв	50	158,0±12,2 *	124,0±9,5 *	10,0±0,9 *
Метилурацил	250	149,0±11,4	153,0±7,5 *	8,6±0,9
Контроль		118,0±10,9	93,0±58,0	7,5±0,5

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные результаты по сравнению с контролем ($p < 0,05-0,001$).

(табл. 4), что свидетельствует также об иммуностимулирующих свойствах исследованных соединений.

Таким образом, установлено, что гликопептиды монометилового эфира глицирризиновой кислоты (IIIa — в) обладают мощным противовоспалительным действием, подобным преднизолону, но в отличие от него стимулируют иммунологическую реактивность организма, что очень важно, так как от этого зависит способность живых организмов сопротивляться инфекциям и микроорганизмам.

Иммуностимулирующий эффект не уступает, а по ряду тестов превосходит аналогичный эффект метилурацила.

Кроме того, соединения проявляют более выраженное противовоспалительное действие, чем их ближайший структурный аналог — глицирризиновая кислота.

Экспериментальная часть

Для ТСХ применяли пластинки Silufol (Chemapol, ЧССР), Kieselgel F-60 (Merck, ФРГ) и системы растворителей хлороформ — этанол, 5:1 (А), *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 3:1:1 (Б).

Пятна обнаруживали 20% раствором фосфорновольфрамовой кислоты в спирте (95%) и бензидином. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 мкм (Chemapol, ЧССР).

ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-20 (ГДР) в пасте с вазелиновым маслом или в таблетках с КВг. Электронные спектры поглощения записывались на спектрофотометре Specord M 40 (ГДР) в метаноле. Температуры плавления определяли на приборе Voetius (ГДР).

Оптическую активность измеряли на поляриметре Perkin — Elmer 141 M (США) в трубке длиной 1 дм. Спектр ¹H-ЯМР снимали на приборе Tesla BS-497 (ЧССР) с рабочей частотой 100 МГц в смеси CDCl₃ — CD₃OD (4:1, по объему), внутренний стандарт — тетраметилсилан. Аминокислотный анализ проводили на аминокислотном анализаторе Liquimat (Labotop, ФРГ) на смоле DC-6A (0,45×33 см). Гликопептиды гидролизовали в 6 н. HCl при 110° С в течение 16 ч.

DMF выдерживали 1 сут над КОН, перегоняли над BaO и хранили над молекулярным ситом 4 Å. Триэтиламин сушили над КОН и перегоняли. Растворители упаривали в вакууме при температуре <50° С.

Для работы использовали монокалийевую соль глицирризиновой кислоты, полученную из экстракта солодки по методике [17] и трижды перекристаллизованную из водного спирта, реагент Вудворда К (Ferak, ФРГ) и гидробромид *n*-нитробензильного эфира *L*-аланина (Reanal, Венгрия).

1. Монометиловый эфир глицирризиновой кислоты (I). Раствор 20 г (23,2 ммоль) монокалийевой соли глицирризиновой кислоты ($[\alpha]_D^{20} +50^\circ$ (с 0,03; 25% Eton); [17]: $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$ (10% EtOH)) в 500 мл сухого DMF нагревали 5 ч при 100° С с 50 г (352 ммоль) свежеперегнанного CH₃I, затем реакционную смесь выливали в ледяную воду и смолообраз-

ный осадок растирали с холодной водой до кристаллизации. Осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из смеси метанол — эфир. Выход 14,9 г. Полученный эфир хроматографировали на колонке с силикагелем L, элюируя смесью хлороформ — этанол (95%) (25:1→1:2, ступенчатый градиент). Смесью хлороформ — этанол (5:1→2:1) вымывали желаемый продукт. Получено 6,1 г (31,5%) соединения (I), R_f 0,20—0,25 (A, силуфол) т.пл. 182—185° С, $[\alpha]_D^{20} +38^\circ$ (с 0,6, MeOH). Ср. [3]: т.пл. 181—185° С. ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3600—3200 (ОН), 1750—1730, 1240 (COOMe), 1720 (COOH), 1660 (сопряжен. C11=O), 1080 (C—O—C). УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ): 250 (4,02); 330 (2,61).

ПМР (CDCl₃ — CD₃OD, 4:1, δ , м.д.): 0,80—1,38 (с, 7 CH₃, 21 H), 1,49—2,05 (м, CH₂ агликона), 2,37 (с, C9-H агликона), 3,80 (с, COOCH₃, 3H), 3,88—4,42 (8H, GlcA), 5,02 (с, C1'-H GlcA, 1H), 5,36 (с, C1''-H GlcA, 1H), 5,64 (C=C12-H агликона).

2. 3-O-[2-O-(N- β -D-Глюкопиранозилураноил-L-аланин)-N- α -D-глюкопиранозилураноил-L-аланин]-(3 β , 20 β)-11-оксо-20-метоксикарбонил-30-норолеан-12-ен (IIIa). а) К раствору 0,84 г (1 ммоль) соединения (I) в 40 мл сухого DMF при 0° С и при перемешивании добавили 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина и 0,80 г (3 ммоль) реагента Вудворда К. Реакционную смесь перемешивали 1,5 ч при 0° С и еще 1,5 ч при 20° С. Затем добавили 0,42 мл (3 ммоль) триэтиламина и в течение 15—20 мин раствор 0,90 г (3 ммоль) гидробромида *n*-нитробензилового эфира L-аланина в 5 мл DMF. Смесь перемешивали при 20° С в течение 45 ч. Упаривали растворитель в вакууме, остающийся сироп растерли с холодной водой, осадок отфильтровали, промыли водой, сушили в вакууме при 50° С. Получили 0,89 г (64%) защищенного гликопептида (IIa). Т.пл. 187—189° С (разл.). $[\alpha]_D^{20} +32,4^\circ$ (с 0,32, MeOH), R_f 0,51 (Б; силикагель).

ИК (вазелиновое масло, ν , см⁻¹): 3600—3200 (ОН, NH); 1750—1730, 1230 (сложный эфир); 1660, 1540 (C11=O, амид); 750 (Ph). УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ): 255 (4,29); 320 (3,60). Найдено, %: С 59,91; Н 6,55; N 3,92. C₆₃H₈₄N₄O₂₂. Вычислено, %: С 60,56; Н 6,78; N 4,48.

б) 0,80 г (0,6 ммоль) защищенного гликопептида (IIa) растворили в 30 мл 75% уксусной кислоты и подвергли гидрогенализу над 5% Pd/C в течение 24 ч. Катализатор отфильтровали, растворитель упарили досуха и остаток высушили в вакууме. Выход сырого продукта 0,75 г. Очистку полученного соединения провели колоночной хроматографией на силикагеле L, элюируя смесью хлороформ — метанол — вода (5:1:0,1) и кристаллизуя из смеси метанол — эфир. Получили 0,35 г (56%) соединения (IIIa). Т.пл. 200—202° С (разл.), $[\alpha]_D^{20} +47,4^\circ$ (с 0,39, MeOH), R_f 0,40 (Б, силикагель). ИК (вазелиновое масло, ν , см⁻¹): 3600—3200 (ОН, NH), 1725, 1230 (COOMe), 1710 (COOH), 1660, 1550 (C11=O, амид). УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ): 250 (4,04); 320 (3,56). Найдено, %: С 59,44; Н 7,34; N 3,17. C₄₅H₇₄N₂O₁₈. Вычислено, %: С 60,11; Н 7,62; N 2,86.

3. 3-O-[2-O-(N- β -D-Глюкопиранозилураноил-L-аланил-L-изоглутамин)-N- α -D-глюкопиранозилураноил-L-аланил-L-изоглутамин]-(3 β , 20 β)-11-оксо-20-метоксикарбонил-30-норолеан-12-ен (IIIб). а) К раствору 0,84 г (1 ммоль) соединения (I) в 40 мл DMF при 0° С и перемешивании добавили 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина и 0,80 г (3 ммоль) реагента Вудворда К. Смесь выдержали 1,5 ч при 0° С и 1,5 ч при 20° С. Затем добавили 0,42 мл (3 ммоль) триэтиламина и в течение 15—20 мин 1,20 г (3 ммоль) трифторацетата N-Ala-D-Gly(OBzl)-NH₂ [9] в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали 45 ч при комнатной температуре. Растворитель упарили в вакууме и обработали смесь как описано выше для соединения (IIa). Получено 0,88 г (63%) защищенного гликопептида (IIб), т.пл. 164—166° С, $[\alpha]_D^{20} +44,8^\circ$ (с 0,4, MeOH), R_f 0,50 (Б, силикагель). ИК (вазелиновое масло, ν , см⁻¹): 3600—3200 (ОН, NH), 1740—1720, 1250 (сложный эфир); 1660, 1550 (C11=O, амид), 760 (Ph). УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ): 250 (4,24); 320 (3,58). Найдено, %: С 61,16; Н 6,96; N 5,63. C₇₃H₁₀₂N₆O₂₂. Вычислено, %: С 61,94; Н 7,26; N 5,94.

б) 0,80 г защищенного гликопептида (IIб) растворили в 30 мл 7,5% уксусной кислоты и подвергали гидрогенолизу над 5% Pd/C в течение 24 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли по ТСХ в системе Б. Отфильтровали катализатор, растворитель упарили досуха, остаток сушили в вакууме. Очистку полученного соединения проводили так же, как описано для соединения (IIIа). Получено 0,36 г (51%) соединения (IIIб), т. пл. 180–182° С (разл.), $[\alpha]_D^{20} +23,3^\circ$ (с 0,3, MeOH), R_f 0,40 (Б, силикагель). ИК (вазелиновое масло, ν , см⁻¹): 3600–3200 (ОН, NH); 1730, 1220 (COOMe), 1710 (COOH); 1670, 1550 (C11=O, амид). УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ): 245 (4,15); 300 (3,81). Аминокислотный анализ: Ala 0,98(1); Glu 0,89(1). Найдено, %: С 56,99; Н 7,28; N 6,36. C₅₉H₆₀N₆O₂₂. Вычислено, %: С 57,36; Н 7,34; N 6,80.

4. 3-О-[2-О-(N-β-D-Глюкопиранозилураноил-L-аланил-L-изоглутамин)]-N-α-D-глюкопиранозилураноил-L-аланил-L-изоглутамин-(3β, 20β)-11-оксо-20-метоксикарбонил-30-норолеан-12-ен (IIIв). а) Аналогично опыту «3а» из 0,84 г (1 ммоль) соединения (I) и 1,20 г (3 ммоль) трифторацетата N-Ala-L-Glu(OBzl)-NH₂ [9] получили 0,88 г (63%) защищенного гликопептида (IIв). Т. пл. 173–174° С, $[\alpha]_D^{20} +35,4^\circ$ (с 0,4, MeOH), R_f 0,50 (Б, силикагель). ИК (вазелиновое масло, ν , см⁻¹): 3600–3200 (ОН, NH), 1740–1720, 1250 (сложный эфир), 1660, 1550 (C11=O, амид); 760 (Ph). УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ): 250 (4,22), 320 (3,60). Найдено, %: С 61,55; Н 7,17; N 5,46. C₇₃H₁₀₂N₆O₂₂. Вычислено, %: С 61,94; Н 7,26; N 5,94.

б) В условиях опыта «3б» из 0,88 г защищенного гликопептида (IIв) получали 0,38 г (52%) соединения (IIIв) с т. пл. 180–182° С, $[\alpha]_D^{20} +25^\circ$ (с 0,3, MeOH), R_f 0,40 (Б, силикагель). ИК (вазелиновое масло, ν , см⁻¹): 3600–3200 (ОН, NH); 1730, 1220 (COOMe); 1710 (COOH); 1670, 1550 (C11=O, амид). УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ): 245 (4,14); 300 (3,72). Аминокислотный анализ: Ala 1,00(1); Glu 0,92(1). Найдено, %: С 56,86; Н 7,21; N 6,55. C₅₉H₆₀N₆O₂₂. Вычислено, %: С 57,36; Н 7,34; N 6,80.

Изучение биологических свойств гликопептидов монометилового эфира глицирризиновой кислоты. Острая токсичность соединений (IIIа–в) определялась на белых беспородных мышах обоего пола при внутрибрюшинном введении. За животными вели наблюдение в течение 12 сут. Параметры токсичности вычислялись по Литчфилду–Уилкоксоу [18].

Противовоспалительную активность гликопептидов (IIIа–в) изучали на нескольких моделях воспаления (формалиновом, каррагениновом, воспаление по Селье) по сравнению с преднизолоном и глицирризиновой кислотой. Препараты исследовались в дозе 1/10 от LD₅₀.

О влиянии гликопептидов (IIIа–в) на иммунологическую реактивность организма судили по количеству антителообразующих клеток в селезенке при иммунизации мышей эритроцитами барана по методике Эрне в модификации Канингема [15], по титру агглютининов [14], а также по изменению весовых коэффициентов (или веса) иммунокомпетентных органов у мышей в сравнении с известным иммуностимулятором — метилурацилом [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Балгина Л. А., Кондратенко Р. М., Толстиков Г. А. // Журн. общ. химии. 1984. Т. 54. Вып. 11. С. 2573–2579.
2. Насонова В. А., Сигидин Я. А., Трнавский К., Выкидал М. Фармакотерапия в ревматологии. М.: Медицина, 1976. С. 216.
3. Юханова А. Ш. Синтез новых физиологически активных производных глицирризиновой кислоты. Дис. ... канд. хим. наук. Уфа: ИХ БФАН СССР, 1974.
4. Насыров Х. М., Лазарева Д. Н. // Фармакол. и токсикология. 1980. № 4. С. 339–404.
5. Насыров Х. М., Балгина Л. А., Кондратенко Р. М., Толстиков Г. А. // Хим.-фармацевт. журн. 1985. № 8. С. 971–974.
6. Муравьев И. А., Пономарев В. Д. Вопросы изучения и использования солодки в СССР. М.—Л.: Наука, 1966. С. 113–122.
7. Толстиков Г. А., Джемилев У. М., Юханова А. Ш. // Журн. общ. химии. 1973. Т. 43. Вып. 3. С. 687–688.
8. Ростовцева Л. И., Андропова Т. М., Малькова В. П., Сорокина И. Б., Иванова В. Т. // Биоорган. химия. 1981. Т. 7. № 12. С. 1843–1858.

9. *Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Ростовцева Л. И., Андропова Т. М., Сорокина И. Б., Малькова В. П.* Гликопептиды, обладающие противоопухолевой активностью, и способ их получения: А. с. 727 647 СССР // Б. И. 1980. № 14. С. 118.
10. *Woodward R. B., Olofson R. A., Mayer H.* // J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 4. P. 1010-1012.
11. *Mulliez M., Blano T. D., Sarrda S., Bricas E.* // Biochemie. 1976. V. 58. S. 131-142.
12. *Merzer C., Sinay P.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1975. V. 66. № 4. P. 1316-1322.
13. Постановление Государственного Комитета стандартов Совета Министров СССР. 20.03.1976. № 579.
14. *Методы исследований в иммунологии: Пер. с англ./Ред. Лефковитс И., Перникс Б. М.: Мир, 1981. С. 296-299.*
15. *Иммунологические методы: Пер. с нем./Ред. Фримел Х. М.: Мир, 1979. С. 96-107.*
16. *Лазарева Д. Н., Алезин Е. К.* Стимуляторы иммунитета. М.: Медицина, 1985. С. 200.
17. *Лазурьевский Г. В., Терентьева И. В., Шамшури А. А.* Практические работы по химии природных соединений. М.: Высш. школа, 1961. С. 106-109.
18. *Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медицина, 1963. С. 81-106.

Поступила в редакцию
8.IX.1988.

**TRANSFORMATION OF GLYCYRRHIZIC ACID.
II. SYNTHESIS OF GLYCOPEPTIDES OF GLYCYRRHIZIC ACID MONOMETHYL
ESTER POSSESSING ANTIINFLAMMATORY AND IMMUNOSTIMULATING
ACTIVITIES**

TOLSTIKOV G. A., BALTINA L. A., KONDRATENKO R. M.*, NASYROV Kb. M.*,
BASCHENKO N. Zh.*, LAZAREVA D. N.*

*Institute of Chemistry, Bashkirian Research Centre,
Ural Division of the Academy of Sciences of the USSR;
* Bashkirian Institute of Medicine, Ufa*

Three triterpene glycopeptides, glycyrrhizic acid monomethyl ester derivatives containing peptide fragment of N-acetylmuramoyldipeptide and its analogues, are synthesized. They possess high prednisolone-like antiinflammatory activity and display pronounced stimulative effect on humoral factors of immunity.