



УДК 547.598'458.22'466.057

© 1994 Л. А. Балтина, С. А. Рыжова, Е. В. Васильева,
Г. А. Толстиков

**ТРАНСФОРМАЦИЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ
IV*. СИНТЕЗ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОПЕПТИДОВ**

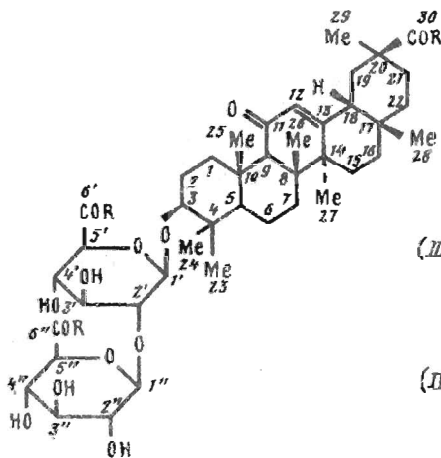
Институт органической химии Уфимского научного центра РАН

Ключевые слова: β-глицирризиновая кислота, гликопептиды.

Осуществлен синтез новых тритерпеновых гликопептидов — производных β-глицирризиновой кислоты с использованием бензиловых (4-нитробензиловых) эфиров L-аминокислот. Активацию карбоксильных групп гликозида осуществляли с помощью N-гидроксисбензотриазола-N,N'-дициклогексилкарбодиимида. Деблокирование полученных соединений проводили каталитическим гидрогенолизом над Pd/C.

Ранее нами были синтезированы тритерпеновые гликопептиды — производные β-глицирризиновой кислоты (GA) — основного ингредиента корня солодки голой и уральской (*Glycyrrhizae glabra* и *Glycyrrhizae uralensis*), содержащие фрагменты метиловых эфиров L- и D-аминокислот и представляющие интерес для медицины в качестве иммуномодуляторов и анти-ВИЧ-агентов [1—4].

В настоящей работе описывается синтез тритерпеновых гликопептидов (IV), полученных с использованием бензиловых (4-нитробензиловых) эфиров L-



(I) R = OH;



(III) R = -Ala-OBzl (α); -Phe-OBzl (δ);
-Leu-ONBz (δ); -Tyr-ONBz (z);
-Glu(ONBz)-OBzl (δ); -Met-OBzl (e);

(IV) R = -Ala (α); -Phe (δ); -Leu (δ);
-Tyr (z); -Glu (δ); -Met (e);

NBz = p-NO₂C₆H₄CH₂-

*Сообщение III см. [2]. Сокращения: GA — β-глицирризиновая кислота, НОВi — N-гидроксисбензотриазол.

Карбоксилзащищенные гликопептиды глицирризиновой кислоты

Соединение	Т. пл., °С	$[\alpha]_D^{20}$, град (с, MeOH)	УФ-спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ)*
(IIIa)	185—187 (разл.)	+40 (0,01); EtOH	250 (4,14)
(IIIб)	123—125 (разл.)	+35 (0,01)	251 (4,29)
(IIIв)	—	+35 (0,01)	255 (4,24)
(IIIг)	—	+32 (0,025); EtOH	218 (5,44); 262 (4,42)
(IIIд)	—	+30 (0,02)	250 (4,11)
(IIIе)	—	+29 (0,27)	248 (4,54)

* УФ-спектр соединения (IIIa) — в метаноле, остальных — в этаноле.

аминокислот и последующим удалением защитных группировок каталитическим гидрогенолизом в мягких условиях.

Активацию карбоксильных групп молекулы GA (I) проводили с помощью N-гидроксibenзотриазола (HOBT) и N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC) без предварительной защиты гидроксильных групп углеводной цепи гликозида. Образовавшийся трис-N-оксибензотриазоловый эфир GA (II) без выделения конденсировали с гидрохлоридами, бензолсульфонатами или тозилатами бензиловых (4-нитробензиловых) эфиров L-аминокислот в присутствии небольшого избытка триэтиламина или N-метилморфолина в тетрагидрофуране или диоксане. Таким образом получали карбоксизамещенные гликопептиды (IIIa—e) с выходами, близкими к количественным. Оптическая активность и данные УФ-спектров этих соединений приведены в табл. 1.

Каталитический гидрогенолиз соединений (IIIa—e) над 10% Pd/C в 75% уксусной кислоте привел к деблокированным гликопептидам (IVa—e) с выходами 65—75%. Соединения (IVa—e) выделены в индивидуальном состоянии хроматографией на силикагеле L и охарактеризованы ИК-, УФ-, ^{13}C -ЯМР-спектрами (табл. 2—5). Данные элементного анализа гликопептидов (IVa—e) удовлетворительно соответствуют теоретическим значениям.

В ИК-спектрах гликопептидов GA (III) присутствуют максимумы поглощения, соответствующие группам NH (1530—1550 cm^{-1} , амид II) и C=O (1650—1660 cm^{-1}). В ИК-спектрах деблокированных продуктов (IV) отсутствуют характеристические максимумы поглощения сложноефирных бензильных (нитробензильных) групп при 1740 cm^{-1} , а появляются максимумы поглощения карбоксильных групп (1710—1720 cm^{-1}). ИК-спектры соединений (IVб) и (IVг) содержат также максимумы поглощения ароматических циклов аминокислотных фрагментов (1500 и 1610 cm^{-1}).

УФ-спектры всех соединений содержат максимумы поглощения, характерные для фрагмента 12-ен-11-она агликона ~ 250 нм [5].

В табл. 3—5 приведены химические сдвиги ^{13}C -ЯМР для соединений (IVa—e). Отнесение сигналов C-атомов гликопептидов GA осуществлено на основании данных спектров ^{13}C -ЯМР гликозида (I) и его производных [6—8]. Спектры исследованных гликопептидов (углеводная и агликоновая части) аналогичны спектрам ^{13}C -ЯМР β -глицирретовой кислоты и исходного гликозида [6, 7]. Сигналы аномерных атомов C-1' и C-1'' обнаружены в области слабого поля при 104—105 м. д. (табл. 5). Спектры гликопептидов (IVб, г) содержат в области слабого поля дополнительные сигналы ароматических атомов углерода (116—157 м. д., табл. 4).

Деблокированные гликопептиды глицирризиновой кислоты

Соединение	$[\alpha]_D^{20}$, град (с, EtOH)	УФ-спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ) (EtOH)
(IVa)	+65 (0,01)	249,5 (4,02)
(IVб)	+65 (0,01)	248 (4,14)
(IVв)	+70 (0,01)	247,5 (4,14)
(IVг)	+45 (0,03)	227 (4,49); 253 (4,35)
(IVд)	+45 (0,025)	249,5 (4,11)
(IVе)	+35 (0,025)	249,5 (3,90)

Таблица 3

Химические сдвиги сигналов агликоновой части в спектрах ^{13}C -ЯМР гликопептидов (δ , м. д., CD_3OD , 25°C , 75,5 МГц)

Атом углерода	(IVa)	(IVб)	(IVв)	(IVг)	(IVд)	(IVе)
C1	40,32	40,32	40,52	40,29	40,09	40,26
C2	27,67	27,62	27,87	27,60	27,42	27,58
C3	90,63	90,60	90,66	90,77	89,92	90,61
C4	40,70	40,65	40,60	40,64	40,09	40,59
C5	56,43	56,46	56,68	56,36	56,18	56,30
C6	18,43	18,48	18,72	18,44	18,54	18,34
C7	33,85	33,86	34,11	33,93	33,79	33,74
C8	44,61	44,33	44,91	44,52	44,56	44,44
C9	63,14	63,13	63,42	63,12	63,08	63,01
C10	38,07	38,05	38,33	38,05	38,67	37,95
C11	202,67	202,73	202,89	202,82	202,52	202,54
C12	129,09	129,59	129,22	129,77	129,30	129,11
C13	171,30	171,33	171,43	171,33	171,39	171,43
C14	46,76	46,73	47,04	46,70	46,69	46,73
C15	27,48	27,45	27,67	27,43	27,03	27,36
C16	27,45	27,45	27,67	28,46	28,79	28,36
C17	32,90	32,81	33,24	32,98	32,92	32,76
C18	48,20	48,20	48,44	48,20	48,18	48,15
C19	42,64	42,60	42,71	42,48	42,44	42,43
C20	44,92	44,76	45,17	44,73	44,80	44,72
C21	32,14	32,10	32,29	31,96	32,00	32,46
C22	38,65	38,41	39,28	39,04	38,07	38,61
C23	28,41	28,44	28,66	28,97	28,79	28,80
C24	17,00	17,02	17,34	17,05	17,00	17,03
C25	17,30	17,30	17,36	17,32	17,15	17,32
C26	19,36	19,36	19,61	19,35	19,35	19,34
C27	23,74	23,76	23,73	23,78	23,80	23,79
C28	29,08	28,97	29,04	29,23	29,20	29,14
C29	29,24	29,31	29,47	29,31	29,28	29,32
C30	178,56	178,50	180,69	180,47	179,00	178,86

Химические сдвиги сигналов аминокислотных фрагментов в спектрах ^{13}C -ЯМР гликопептидов (δ , м. д., CD_3OD , 25°C ; 75,5 МГц)

Аминокислоты	C1	C2	C3	C4	C5	C6
$\begin{array}{c} 3 \quad 2 \\ \text{CH}_3\text{CHNH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	176,27 175,52 175,32	49,05 48,86 48,86	18,26 18,13 17,53			
$\begin{array}{c} 3 \quad 2 \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHNH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	175,13 174,14 172,57	54,87 54,64 54,44	37,92 37,77 37,25	138,90 137,97 137,66	C_6H_5	
$\begin{array}{c} 5 \quad 4 \quad 3 \quad 2 \\ \text{CH}_3 \text{ > } \text{CHCH}_2\text{CHNH} \\ 6 \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{COOH} \end{array}$	175,93 173,14 173,00	52,30 52,20 52,15	40,95 40,84 40,65	27,29 26,82 26,30	22,48 22,33 21,00	24,13 23,73 23,42
$\begin{array}{c} 3 \quad 2 \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CHNH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{COOH} \end{array}$	178,77 178,44 175,18	56,36 55,31 54,76	38,05 37,77 37,58	116,98 116,53 116,45	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	
$\begin{array}{c} 5 \quad 4 \quad 3 \quad 2 \\ \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CHNH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	176,68 174,98 174,76	56,29 56,18 56,09	27,76 27,60 27,42	31,24 31,00 29,12	173,74 173,16 172,90	
$\begin{array}{c} 5 \quad 4 \quad 3 \quad 2 \\ \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CHNH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	178,86 177,50 173,10	52,92 52,72 52,72	31,95 31,72 31,42	31,28 30,95 30,58	17,03 16,86 15,42	

Таблица 5

Химические сдвиги сигналов углеводной части молекулы гликопептидов (δ , м. д., CD_3OD , 25°C ; 75,5 МГц)

Атом углерода	(IVa)	(IVб)	(IVв)	(IVг)	(IVд)	(IVе)
C1'	104,87	104,75	105,28	104,63	104,70	104,75
C2'	81,84	81,28	84,00	81,42	82,80	79,82
C3'	75,88	75,90	75,99	75,87	75,90	75,86
C4'	73,50	73,62	73,91	73,48	73,30	73,74
C5'	77,21	77,26	77,47	77,25	77,30	77,04
C6'	171,30	171,33	171,60	172,18	170,68	172,55
C1''	105,06	104,85	105,42	104,87	104,91	104,85
C2''	75,62	75,18	75,99	76,02	75,77	75,86
C3''	76,96	76,02	76,27	76,02	77,11	76,14
C4''	73,50	73,54	73,34	73,68	73,30	73,32
C5''	77,77	77,93	77,60	77,91	79,42	77,55
C6''	172,84	172,57	172,30	173,19	172,38	177,55

Бензиловые эфиры L-аминокислот

Соединение	Выход, %	т. пл., °С	[α] _D ²⁰ , град. (растворитель)	Литературные данные		
				т. пл., °С	[α] _D , град. (растворитель)	Ссылка
H-Ala-OBzl*	48,4	113—115 (этанол— эфир)	—7,2 (с 0,05; H ₂ O)	114	—6,8 (2%; H ₂ O)	9
H-Glu(OBzl)-OBzl*	56,7	145—146 (метанол— эфир)	+8,2 (с 0,03; MeOH)	144— 145	+7,6 (2%; MeOH)	9
H-Phe-OBzl**	62,5	205—206 (этанол— эфир)	—23,6 (с 0,04; H ₂ O)	203	—22,5 (0,25 н. HCl)	12
H-Met-OBzl*	51,3		+5,0 (с 0,11; EtOH)	202		11

* Эфиры аминокислот выделены в виде солей с *p*-толуолсульфокислотой.

** Гидрохлорид.

Экспериментальная часть

Для ТСХ применяли пластинки Silufol (Chemapol, ЧСФР) и системы растворителей хлороформ — метанол — вода, 45 : 10 : 1 (А), 37 : 10 : 1 (Б); хлороформ — этанол, 5 : 1 (В), 4 : 1 (Г), 10 : 1 (Д); хлористый метилен — метанол — вода, 45 : 10 : 1 (Е). Вещества обнаруживали 20% раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты в этаноле (95%) с последующим нагреванием при 100—120° С в течение 2—3 мин. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L (40/100 и 100/250 мкм) (Chemapol, ЧСФР).

ИК-спектры записаны на спектрофотометрах UR-20 и Specord M 80 в пасте с вазелиновым маслом. Электронные спектры поглощения снимали на спектрофотометре Specord M 40 в метаноле или этаноле. Температуры плавления определяли на микростолике Voetius. Оптическую активность измеряли на поляриметре Perkin — Elmer 24 MC в трубке длиной 1 дм.

Спектры ¹³C-ЯМР снимали на приборе Bruker AM-300 (75 МГц) с рабочей частотой 75,5 МГц в дейтерометаноле, внутренний стандарт — тетраметилсилан.

Тетрагидрофуран и диоксан выдерживали сутки над КОН и перегоняли над Na. Триэтиламин и N-метилморфолин сушили над КОН и перегоняли. Растворители упаривали в вакууме при температуре < 50° С.

Для работы использовали β-глицирризиновую кислоту с содержанием основного вещества ≥ 95%, полученную по методике [2], N,N'-дициклогексилкарбодиимид (SDS; Ferak, Германия), L-аминокислоты (Reanal, Венгрия), бензолсульфонаты 4-нитробензиловых эфиров L-тирозина и L-лейцина марки ч., перекристаллизованные из метанола — эфира. Тозилаты бензиловых эфиров L-аланина, L-глутаминовой кислоты и L-метионина получали по методике [9, 10]. Гидрохлорид бензинового эфира L-фенилаланина синтезировали по способу [11]. Перекристаллизацию полученных соединений проводили из смеси эфир — абсолютный этанол или метанол. Свойства и выходы бензиловых эфиров аминокислот приведены в табл. 6.

n-Толуолсульфонат бензинового эфира L-метионина. Смесь 37,3 г (90,5 ммоль) L-метионина, 100 мл бензинового спирта, 50 мл бензола и 17,5 г (92,3

ммоль) моногидрата *n*-толуолсульфокислоты кипятили 2 ч с насадкой Дина-Старка и азеотропной отгонкой воды. Смесь охлаждали до $\sim 20^\circ\text{C}$, разбавляли 400 мл сухого эфира и 30 мл сухого бензола и оставляли в холодильнике на 2 сут. Выпавший сиропообразный продукт отделяли, высушивали и пересаждали из абс. этанола эфиром (аморфное вещество). Получили 50,7 г (51,3%) *n*-толуолсульфоната бензилового эфира *L*-метионина. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1740 (COOR); 1600 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 1520, 1500 (C_6H_5); 800, 730 (C_6H_5).

3-*O*-{2-*O*-[*N*-(β -*D*-Глюкопиранозилуруноил)-*O*¹-бензил-*L*-аланин]}-*N*-(β -*D*-глюкопиранозилуруноил)-*O*¹-бензил-*L*-аланин-(3 β , 20 β)-11-оксо-30-(*N*-карбонил-*O*¹-бензил-*L*-аланин)-30-норолеан-12-ен (IIIа). К раствору 1,64 г (2 ммоль) глицирризиновой кислоты в 50 мл сухого диоксана при 0—5° С и перемешивания прибавляли 1,0 г (7,4 ммоль) *N*-гидроксibenзотриазола и 1,4 г (6,8 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиймида. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 1 ч, при $\sim 20^\circ\text{C}$ — 7 ч. Образовавшийся осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, к фильтрату, охлажденному в бане со льдом, прибавляли 2,53 г (8 ммоль) тозилата бензилового эфира *L*-аланина, 1,4 мл (10,2 ммоль) триэтиламина и смесь выдерживали 24 ч с периодическим перемешиванием при $\sim 20^\circ\text{C}$. Реакционную смесь разбавляли 400 мл холодной воды, подкисляли лимонной кислотой до pH ~ 3 —4, осадок отфильтровывали, промывали его водой и высушивали. Получили 2,55 г (97,3%) гликопептида (IIIа), который кристаллизовали из метанола — эфира. Выход чистого гликопептида (IIIа) 2,45 г (93,5%) (порошок желтоватого цвета).

3-*O*-{2-*O*-[*N*-(β -*D*-Глюкопиранозилуруноил)-*O*¹-бензил-*L*-фенилаланин]}-*N*-(β -*D*-глюкопиранозилуруноил)-*O*¹-бензил-*L*-фенилаланин-(3 β , 20 β)-11-оксо-30-(*N*-карбонил-*O*¹-бензил-*L*-фенилаланин)-30-норолеан-12-ен (IIIб). Аналогично методике получения гликопептида (IIIа) из 1,64 г (2 ммоль) глицирризиновой кислоты, 1,0 г (7,4 ммоль) *N*-гидроксibenзотриазола, 1,4 г (6,8 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиймида, 2,33 г (8 ммоль) гидрохлорида бензилового эфира *L*-фенилаланина и 1,4 мл (10,2 ммоль) триэтиламина в 30 мл диоксана получили 2,77 г (90,8%) гликопептида (IIIб), который пересаждали из смеси хлороформ — этанол (5 : 1) эфиром. Выделили 2,68 г (81,9%) гомогенного порошка желтоватого цвета.

Подобным образом получали:

3-*O*-{2-*O*-[*N*-(β -*D*-Глюкопиранозилуруноил)-*O*¹-(4-нитробензил)-*L*-лейцин]}-*N*-(β -*D*-глюкопиранозилуруноил)-*O*¹-(4-нитробензил)-*L*-лейцин-(3 β , 20 β)-11-оксо-30-[*N*-карбонил-*O*¹-(4-нитробензил)-*L*-лейцин]-30-норолеан-12-ен (IIIв) из 0,82 г (1 ммоль) глицирризиновой кислоты, 0,47 г (3,5 ммоль) *N*-гидроксibenзотриазола, 0,72 г (3,5 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиймида и 1,65 г (4 ммоль) бензолсульфоната 4-нитробензилового эфира *L*-лейцина в 30 мл диоксана в присутствии 0,5 мл (4,3 ммоль) *N*-метилморфолина. Выход гликопептида (IIIв) 1,45 г (92,4%), после пересаждения из смеси ацетон — гексан — 1,3 г (82,8%) (порошок желтого цвета);

3-*O*-{2-*O*-[*N*-(β -*D*-Глюкопиранозилуруноил)-*O*¹-(4-нитробензил)-*L*-тирозин]}-*N*-(β -*D*-глюкопиранозилуруноил)-*O*¹-(4-нитробензил)-*L*-тирозин-(3 β , 20 β)-11-оксо-30-[*N*-карбонил-*O*¹-(4-нитробензил)-*L*-фенилаланин]-30-норолеан-12-ен (IIIг) из 0,82 г (1 ммоль) глицирризиновой кислоты, 0,47 г (3,5 ммоль) *N*-гидроксibenзотриазола, 0,72 г (3,5 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиймида, 1,75 г (3,7 ммоль) бензолсульфоната 4-нитробензилового эфира *L*-тирозина и 0,5 мл (4,3 ммоль) *N*-метилморфолина в 25 мл тетрагидрофурана. Выход гликопептида (IIIг) 1,7 г (98,8%), после пересаждения из смеси хлороформ — этанол (5 : 1) эфиром — 1,48 г (86,0%) (аморфное вещество желтого цвета);

3-*O*-{2-*O*-[*N*-(β -*D*-Глюкопиранозилуруноил)-*O*¹,*O*⁵-бис(4-нитробензил)-*L*-глутамат]}-*N*-(β -*D*-глюкопиранозилуруноил)-*O*¹,*O*⁵-бис(4-нитробензил)-*L*-глутамат-(3 β , 20 β)-11-оксо-30-[*N*-карбонил-*O*¹,*O*⁵-бис(4-нитробензил)-*L*-глутамат]-30-норолеан-12-ен (IIIд) из 1,64 г (2 ммоль) глицирризиновой кислоты, 0,94 г (7 ммоль) *N*-гидроксibenзотриазола, 1,4 г (6,8 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиймида, 4,1 г (8 ммоль) тозилата дибензилового эфира *L*-глутаминовой

кислоты и 1,2 мл (10,3 ммоль) N-метилморфолина. Выход гликопептида (IIIд) 3,4 г (97,7%), после переосаждения из смеси хлороформ — этанол эфиром — 3,0 г (85,7%).

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-O¹-бензил-L-метионин]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-O¹-бензил-L-метионин}-(3β, 20β)-11-оксо-30-(N-карбонил-O¹-бензил-L-метионин)-30-норолеан-12-ен (IIIе) из 1,64 г (2 ммоль) глицирризиновой кислоты, 0,96 г (7,2 ммоль) N-гидроксисбензотриазола, 1,44 г (7 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 1,8 г (9 ммоль) тозилата бензилового эфира L-метионина и 1,2 мл (10,3 ммоль) N-метилморфолина в 40 мл диоксиана. Выход неочищенного гликопептида (IIIе) 2,5 г (83,3%); колоночной хроматографией на силикагеле L (40/100 мкм) смесью хлороформ — метанол — вода (200 : 10 : 1, 100 : 10 : 1, 50 : 10 : 1) вымывали 1,5 г (50,0%) гомогенного гликопептида (IIIе) (аморфное вещество желтоватого цвета).

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-аланин]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-аланин}-(3β, 20β)-11-оксо-30-(N-карбонил-L-аланин)-30-норолеан-12-ен (IVа). 2,5 г (1,8 ммоль) защищенного гликопептида (IIIа) в 100 мл 75% уксусной кислоты гидрировали 24 ч в присутствии 10% Pd/C. Контроль за ходом реакции осуществляли ТСХ (система А). Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Остаток (1,7 г) хроматографировали на силикагеле L (40/100 мкм), элюируя смесью хлороформ — метанол — вода (100 : 10 : 1, 50 : 10 : 1, 30 : 30 : 1). Смесью (50 : 10 : 1) вымывали 1,43 г (72,0%) гомогенного целевого продукта (IVа) в виде аморфного вещества желтоватого цвета.

Подобным образом, включая хроматографическую очистку, получили:

3-О-{2-О-[N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-фенилаланин]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-фенилаланин}-(3β, 20β)-11-оксо-30-(N-карбонил-L-фенилаланин)-30-норолеан-12-ен (IVб) из 2,6 г (1,7 ммоль) защищенного гликопептида (IIIб). Выход неочищенного продукта 1,8 г, гомогенного гликопептида (IVб) — 1,62 г (75%) (аморфное вещество желтоватого цвета);

3-О-{2-О-[N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-лейцин]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-лейцин}-(3β, 20β)-11-оксо-30-(N-карбонил-L-лейцин)-30-норолеан-12-ен (IVв) из 1,3 г (0,8 ммоль) защищенного гликопептида (IIIв). Выход неочищенного продукта 0,9 г, гомогенного гликопептида (IVв) — 0,62 г (69,4%) (аморфное вещество светло-коричневого цвета);

3-О-{2-О-[N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-тирозин]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-тирозин}-(3β, 20β)-11-оксо-30-(N-карбонил-L-тирозин)-30-норолеан-12-ен (IVг) из 1,4 г (0,8 ммоль) защищенного гликопептида (IIIг). Выход неочищенного продукта 0,92 г, гомогенного гликопептида (IVг) — 0,78 г (73,0%);

3-О-{2-О-[N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-глутаминовая кислота]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-глутаминовая кислота}-(3β, 20β)-11-оксо-30-(N-карбонил-L-глутаминовая кислота)-30-норолеан-12-ен (IVд) из 2,5 г (1,4 ммоль) защищенного гликопептида (IIIд). Выход неочищенного продукта 1,5 г, гомогенного гликопептида (IVд) — 1,16 г (67,0%) (аморфное вещество желтоватого цвета);

3-О-{2-О-[N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-метионин]-N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-метионин}-(3β, 20β)-11-оксо-30-(N-карбонил-L-метионин)-30-норолеан-12-ен (IVе) из 1,0 г (0,7 ммоль) защищенного гликопептида (IIIе) при гидрировании в течение 48 ч. Выход неочищенного продукта 0,7 г, гомогенного гликопептида (IVе) — 0,53 г (65,0%) (аморфное вещество светло-коричневого цвета).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балтина Л. А., Сахаутдинова Г. М., Зарудий Ф. С., Лазарева Д. Н., Толстиков Г. А., Давыдова В. А. //Хим.-фармацевт. журн. 1990. № 2. С. 119—121.
2. Балтина Л. А., Толстиков Г. А. //Журн. общ. химии. 1991. Т. 61. Вып. 5. С. 1227—1233.
3. Сахаутдинова Г. М., Балтина Л. А., Лазарева Д. Н., Исмаилова А. Ф. Фармакология

1. Балтина Л. А., Сахаутдинова Г. М., Зарудий Ф. С., Лазарева Д. Н., Толстиков Г. А., Давыдова В. А. //Хим.-фармацевт. журн. 1990. № 2. С. 119—121.
2. Балтина Л. А., Толстиков Г. А.//Журн. общ. химии. 1991. Т. 61. Вып. 5. С. 1227—1233.
3. Сахаутдинова Г. М., Балтина Л.А., Лазарева Д. Н., Исмагилова А. Ф. Фармакология и токсикология природных и синтетических соединений//Тезисы докл. V съезда фармацевтов, фармакологов и токсикологов. 1989 — Минск. С. 108.
4. Балтина Л. А., Зиновьева С. А., Сахаутдинова Г. М., Покровский А. Г., Плясунова О. А., Толстиков Г. А. Химия природных низкомолекулярных биорегуляторов//Тезисы докл. Всесоюзной конференции. Ереван-1990. С. 84.
5. Толстиков Г. А., Горяев М. И., Шумов И. П.//Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1967. № 2. С. 71—78.
6. Халилов Л. М., Балтина Л. А., Спирихин Л. В., Васильева Е. В., Кондратенко Р. М., Панасенко А. А., Толстиков Г. А.//Химия природн. соед. 1989. № 4. С. 500—505.
7. Толстиков Г. А., Халилов Л. М., Балтина Л. А., Кондратенко Р. М., Панасенко А. А., Васильева Е. В. //Химия природн. соед. 1985. № 5. С. 646—653.
8. Yoshibawa M., Murakami N., Taniyama T., Hamamoto Y., Nakae T., Kitagawa I.//Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 18. P. 2029—2032.
9. Гринштейн Дж., Виниц М.//Химия аминокислот и пептидов. М.: Мир, 1965. 821 с.
10. Zervas L., Winitz M., Greenstein J. P.//J. Org. Chem. 1957. V. 22. P. 1515—1521.
11. Patel R. P., Price S.//J. Org. Chem. 1965. V. 30. P. 3575—3576.
12. Erlanger B. F., Hall R. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1954. V. 76. P. 5781—5782.

Поступила в редакцию
18.XII.1992
После доработки
7.VI.1993

L. A. Baltina, S. A. Ryzhova, E. V. Vasiljeva, G. A. Tolstikov

TRANSFORMATION OF GLYCYRRHIZIC ACID.

IV. SYNTHESIS OF COMPLETELY DEBLOCKED GLYCOPEPTIDES

*Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Centre,
Russian Academy of Sciences, Ufa*

Novel triterpene glycopeptides — derivatives of β -glycyrrhizic acid — were synthesized by a condensation of the glycoside, without preliminary protection of the hydroxyl groups, with benzyl (4-nitrobenzyl) esters of *L*-amino acids by means of *N*-hydroxybenzotriazole and *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide. The compounds formed were deprotected by catalytic hydrogenolysis over Pd/C in aqueous acetic acid.