



УДК 547.598.458.22+582.736

ТРАНСФОРМАЦИИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ. XIII. СИНТЕЗ ПЕПТИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 1996 г. Л. А. Балтина[#], С. А. Рыжова*, Е. В. Васильева, Г. А. Толстикова,
Г. М. Сахаутдинова*, Д. Н. Лазарева*, Р. М. Кондратенко*

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфа;

* Башкирский медицинский институт, Уфа

Поступила в редакцию 04.03.96 г.

Осуществлен синтез новых дипептидных производных монометилового эфира глицирризиновой кислоты путем его конденсации с производными Ala-Glu (*D*-Glu) с помощью реагента Вудворда К или методом активированных эфиров. Два соединения в дозе 2 мг/кг стимулировали реакцию гиперчувствительности замедленного типа у мышей.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, тритерпеновые гликопептиды, дипептиды, иммунорегуляторы.

Ранее были синтезированы тритерпеновые гликопептиды – производные монометилового эфира глицирризиновой кислоты (МЭГК), содержащие дипептидный фрагмент известного иммуностимулятора – фрагмента клеточных стенок микобактерий – *N*-ацетилмураомилдипептида (МДП) [1, 2]. Синтез гликопептидов МЭГК, содержащих пептидные фрагменты, связанные с ее диглюкуронидным фрагментом амидной связью, представляет интерес в плане получения новых типов иммунорегулирующих веществ с низкой токсичностью и комплексом ценных для медицины свойств [1].

Продолжая работы по синтезу пептидных производных МЭГК [1], мы осуществили синтез новых соединений, содержащих дипептидные фрагменты в углеводной части молекулы гликозида. Выбор пептидных цепей был сделан на основании литературных данных по синтезу МДП и его иммуноактивных аналогов [2, 3].

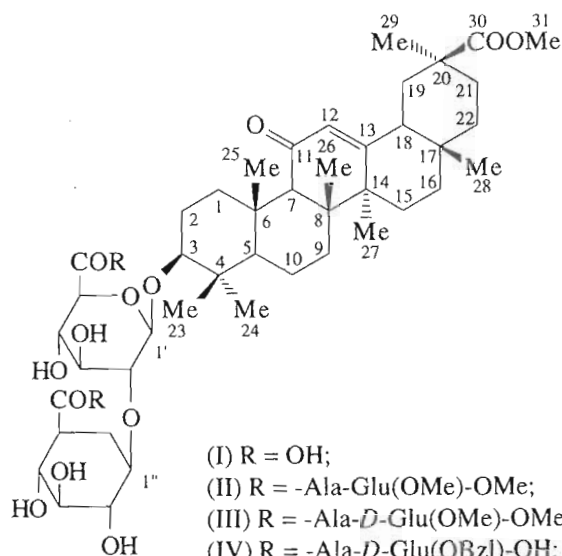
Синтез гликопептидов МЭГК (II)–(V), содержащих дипептидные цепи, состоял из нескольких стадий:

- 1) получение защищенного дипептида,
- 2) удаление его NH_2 -защитной (Woc) группы,
- 3) конденсация дипептида с гликозидом по карбоксигруппам его углеводного фрагмента.

Сокращения: ГК и МЭГК – глицирризиновая кислота и ее монометилловый эфир; МДП – мураомилдипептид. Используются аминокислоты *L*-ряда, за исключением оговоренных случаев.

[#] Автор для переписки.

Защищенные дипептиды Woc-Ala-Glu(OMe)-OMe, Woc-Ala-*D*-Glu(OMe)-OMe и Woc-Ala-*D*-Glu(OBzl)-OH были получены методом активированных эфиров [4–6]. Конденсация дипептидов с МЭГК (I) после удаления Woc-групп CF_3COOH проводилась либо методом активированных эфиров с помощью *N*-гидроксibenзотриазола (HOBT) – *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) (гликопептид (II), выход 58%), либо с помощью реагента Вудворда К (гликопептиды (III), (IV), выход 55–57%). Деблокированный гликопептид (V) был получен в результате каталитического гидрогенолиза



(I) R = OH;

(II) R = -Ala-Glu(OMe)-OMe;

(III) R = -Ala-*D*-Glu(OMe)-OMe;

(IV) R = -Ala-*D*-Glu(OBzl)-OH;

(V) R = -Ala-*D*-Glu(OH)-OH

Таблица 1. Химические сдвиги (δ , м. д.) сигналов атомов углерода агликона ^{13}C -ЯМР-спектров пептидных производных МЭГК (II), (III), (V)

Номер С-атома (см. формулу)	(II)	(III)	(V)	Номер С-атома (см. формулу)	(II)	(III)	(V)
1	40.17	40.24	40.27	17	32.98	32.90	32.01
2	27.46	27.34	27.29	18	Закрыт	49.76	49.99
3	90.50	90.77	90.74	19	42.52	42.31	42.68
4	40.60	40.55	40.72	20	44.66	45.20	45.14
5	56.32	56.39	56.45	21	32.03	31.97	32.20
6	18.26	18.40	18.47	22	38.72	38.94	39.12
7	32.98	32.16	32.01	23	28.37	28.39	28.41
8	44.52	44.51	44.68	24	17.06	17.06	17.02
9	62.06	62.04	62.15	25	17.21	17.16	17.13
10	37.02	37.99	37.60	26	19.39	19.38	19.36
11	202.30	202.05	202.60	27	23.97	23.94	23.85
12	129.24	128.99	128.96	28	28.18	28.56	28.91
13	171.10	171.03	170.00	29	29.36	29.19	29.24
14	46.65	46.65	46.79	30	178.42	178.42	178.06
15	27.62	27.61	27.47	31	52.33	52.32	52.00
16	27.26	27.61	27.47				

соединения (IV) в этаноле в присутствии 10% Pd/C с выходом 48% после хроматографической очистки. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа и спектральными исследованиями. Все полученные гликопептиды были хроматографически однородны по данным ТСХ.

В ИК-спектрах гликопептидов (II)–(V) наблюдаются максимумы поглощения, характерные для NH-групп ($1560\text{--}1530\text{ см}^{-1}$), сложноэфирных групп COOMe , COOBzI ($1750\text{--}1730\text{ см}^{-1}$) и сопряженного карбонила $\text{C}=\text{O}$ (1650 см^{-1}), а также интенсивные максимумы OH-групп углеводной части молекулы (широкая полоса $3600\text{--}3200\text{ см}^{-1}$). УФ-спектры всех соединений содержат максимумы поглощения, характерные для системы 12-ен-11-он агликона ($248\text{--}250\text{ нм}$).

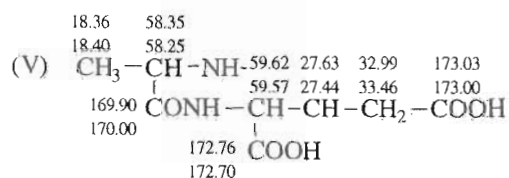
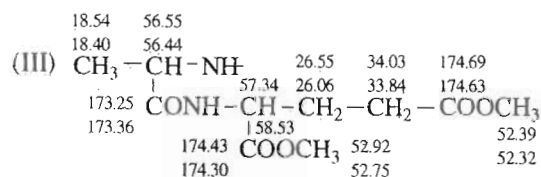
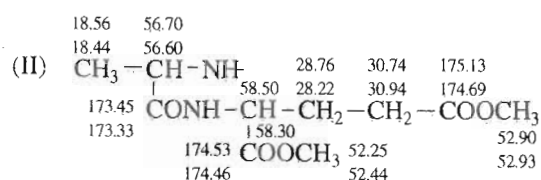
Спектры ^{13}C -ЯМР производных гликопептидов (II), (III), (V) исследованы впервые, их параметры приведены в табл. 1, 2. Отнесение резонансных сигналов в спектрах гликопептидов было сделано на основании литературных данных для агликона [7], самого гликозида и его производных [8, 9], аминокислот и пептидов [10] и сопоставления значений химических сдвигов в рядах соединений.

Полное отнесение сигналов в спектрах ^{13}C -ЯМР пептидных производных МЭГК затруднено из-за большого количества углеродных атомов. Положение сигналов $\text{C}=\text{O}$ -групп пептидного остатка определяется не только его структурой, но и со-

держанием воды в образце. В спектрах всех исследованных соединений в области $176\text{--}178$ и $52\text{--}53$ м. д. идентифицируются сигналы карбонил-ов C30 и метоксигрупп. Сигналы $\text{C}=\text{O}$ -групп концевых аминокислотных остатков (COOCH_3) пептидных цепей находятся в области $173\text{--}175.1$ м. д., CONH-групп пептидов – при $169\text{--}175.1$ м. д. (рисунок).

Таблица 2. Химические сдвиги (δ , м. д.) сигналов атомов углерода углеводного фрагмента пептидных производных МЭГК (II), (III), (V)

Номер С-атома	(II)	(III)	(V)
1'	105.25	105.80	105.43
2'	83.39	82.48	82.10
3'	76.17	76.12	75.98
4'	74.58	73.42	73.56
5'	77.07	77.02	77.39
6'	172.23	172.07	171.50
1''	104.88	105.05	105.17
2''	75.42	75.59	75.92
3''	76.32	76.25	76.02
4''	72.94	72.98	73.20
5''	77.32	77.26	77.48
6''	172.23	172.07	171.60



Химические сдвиги (δ , м. д.) пептидных фрагментов в спектрах ^{13}C -ЯМР пептидных производных МЭГК.

Сигналы α -углеродных атомов (СН) концевых аминокислот наблюдаются при 56–60 м. д. Отнесение сигналов в пептидных фрагментах можно рассматривать как условное, поскольку идентификация сигналов внутри групп (С=О, CONH, СН и т. д.) оказалась очень сложной.

Изучено влияние гликопептидов (III) и (V) на формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа у беспородных мышей к 2,4-динитрофторбензолу по сравнению с известным иммуностимулятором класса гликопептидов N-ацетилмурамоилдипептидом. Эффект стимуляции клеточно опосредованной реакции по сравнению с контролем в ~2 раза показали оба соединения в дозе 2 мг/кг. Однако активность пептидных производных МЭГК была выражена слабее, чем у препарата МДП, взятого в дозе 10 мкг/мышь (табл. 3).

Таблица 3. Влияние гликопептидов МЭГК на реакцию гиперчувствительности замедленного типа к 2,4-динитрофторбензолу у мышей*

Соединение	Доза, мг/кг	Отек уха, %**
(III)	2	40.0 ± 5.0
(V)	2	30.0 ± 3.8
МДП	10 мкг/мышь	51.0 ± 8.3
Контроль (физиологический раствор)		18.0 ± 3.0

* Число животных в группах 7.

** $P < 0.05$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записаны на спектрофотометрах Specord M-80 и UR-20 в вазелиновом масле. УФ-спектры сняты на спектрофотометре Specord M-40 и Shimadzu UV-365 в этаноле и метаноле, спектры ^{13}C -ЯМР – на приборе Bruker AM-300 (75 МГц) с рабочей частотой 75.7 МГц в дейтерометаноле при 25°C (внутренний стандарт – тетраметилсилан).

Температуру плавления определяли на микростолике Voetius. Оптическую активность измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 241 MC в трубке длиной 1 дм. Для ТСХ применяли пластинки Silufol (ЧСФР) и систему растворителей хлороформ-метанол-вода, 45 : 10 : 1. Пятна веществ обнаруживали 20% раствором фосфорновольфрамовой кислоты в спирте с последующим нагреванием при 110–120°C в течение 2–3 мин. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (40/100 и 100/250 мкм; Chemapol, ЧСФР).

Триэтиламин выдерживали 1 сут над КОН и перегоняли. Пиридин сушили КОН и перегоняли над ВаО. Для работы использовали монометилловый эфир глицирризиновой кислоты (т. пл. 183–186°C, $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$ (с 0.02, MeOH), полученный по методике [1], аминокислоты фирмы Reanal (ВНР), N,N'-дициклогексилкарбодимид (Ferak, Германия), реактив Вудворда К (Aldrich, США). Метилловые эфиры гидрохлоридов L- и D-глутаминовой кислоты и γ -бензиловый эфир D-глутаминовой кислоты получены по методикам [11, 12].

Данные элементного анализа соответствовали расчетным.

Диметилловый эфир N-трет-бутилоксикарбонил-L-аланил-L-глутаминовой кислоты. К раствору 2.12 г (10 ммоль) Glu(OMe)-OMe·HCl (т. пл. 105–109°C; лит. [11]: 113–114°C) в 8 мл DMF прибавляли 1.4 мл (10 ммоль) N-метилморфолина и 3.11 г (10 ммоль) Ala-ONp (Reanal) и перемешивали 48 ч при 45–50°C. Растворитель упаривали, остаток растворяли в этилацетате и промывали последовательно 1 н. NH₄OH, 1 н. H₂SO₄ и водой. Органическую фазу сушили MgSO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Остаток кристаллизовали в смеси этилацетат – гексан. Выход 1.55 г (45%). Т. пл. 65–68°C. Найдено, %: С 51.94; Н 7.45; N 7.66. С₁₅H₂₆N₂O₇. Вычислено, %: С 52.00; Н 7.58; N 8.09. M 346.43.

Диметилловый эфир N-трет-бутилоксикарбонил-L-аланил-D-глутаминовой кислоты. К раствору 0.62 г (3.1 ммоль) Boc-L-Ala-OSu, полученного по методике [13] (т. пл. 149–151°C; [13]: 143–144°C), в 25 мл тетрагидрофурана при 0–5°C прибавляли 0.72 г (3.4 ммоль) D-Glu(OMe)-OMe·HCl (т. пл. 95–98°C), 0.5 мл (3.6 ммоль) триэтиламина, затем перемешивали 30 мин при охлаждении и 6 ч при комнатной температуре. Растворитель

упаривали в вакууме, остаток растворяли в 100 мл этилацетата и промывали последовательно 5% раствором NaHCO_3 , 5% раствором HCl , водой, насыщенным раствором NaCl . Органическую фазу сушили MgSO_4 и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси хлороформ–гексан. Выход 0.66 г (67%). Т. пл. 63–64°C. $[\alpha]_D^{20} +3.5^\circ$ (с 0.06, CHCl_3) (ср. [14]: т. пл. 65–66°C, $[\alpha]_D^{20} +3.7^\circ$ (с 0.5, DMF)).

γ-Бензиловый эфир N-трет-бутилоксикарбонил-L-аланил-D-глутаминовой кислоты. Раствор 1.4 г (7.0 ммоль) Woc-Ala-OSu в 15 мл тетрагидрофурана прибавляли к раствору 1.15 г (5.69 ммоль) $D\text{-Glu(OBzl)-OH}$ (т. пл. 178–181°C; [12]: 176–178°C) и 0.5 г (5 ммоль) KHCO_3 в 15 мл воды. Смесь перемешивали 20 ч при комнатной температуре, подкисляли лимонной кислотой до pH ~ 3. Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органическую фазу промывали водой, сушили MgSO_4 , упаривали до половины объема и прибавляли 50 мл гексана. Осадок отфильтровывали, получали 1.53 г (75%) сырого пептида, который перекристаллизовывали из смеси этилацетат–гексан. Выход 1.42 г (69.3%), т. пл. 78–80°C, $[\alpha]_D^{20} -13^\circ$ (с 0.04; MeOH) (ср. [15]: т. пл. 70–72°C; $[\alpha]_D^{20} -12^\circ$ (MeOH)).

1. 3-O-{2-O-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-аланил-L-глутаминовой кислоты диметиловый эфир]-[N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-аланил-L-глутаминовой кислоты диметиловый эфир]}-(3β,20β)-11-оксо-30-норолеан-12-ен-20-карбоновая кислота, метиловый эфир (II). а) Раствор 0.52 г (1.5 ммоль) $\text{Woc-Ala-Glu(OMe)-OMe}$ в 1 мл CF_3COOH выдерживали 30 мин при комнатной температуре и упаривали в вакууме с сухим бензолом (3 × 15 мл). Деблокированный пептид $\text{Ala-Glu(OMe)-OMe} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$ использовали непосредственно в реакции конденсации с МЭГК.

б) К раствору 0.84 г (1 ммоль) МЭГК в 30 мл DMF при 0–5°C прибавляли при перемешивании 0.48 г (3.4 ммоль) N-гидроксисбензотриазола, 0.72 г (3.4 ммоль) DCC, перемешивали 1 ч при этой температуре и 6 ч при комнатной. Отфильтровывали осадок дициклогексилмочевины. Фильтрат охлаждали до 0°C и прибавляли к нему при перемешивании 0.92 г (3 ммоль) $\text{Ala-Glu(OMe)-OMe} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$ и 0.84 г (6 ммоль) триэтиламина, выдерживали смесь 48 ч при 20–25°C с периодическим перемешиванием и разбавляли холодной водой, подкисленной лимонной кислотой до pH ~ 2–3. Осадок отфильтровывали, промывали водой и переосаждали из смеси хлороформ–этанол (5 : 1) эфиром. Выход 0.75 г (58.0%). Колоночной хроматографией на силикагеле при элюции смесью хлороформ–метанол–вода, 300 : 10 : 1 → 50 : 10 : 1

(ступенчатый градиент), выделяли 0.40 г (30.9%) аналитически чистого гликопептида (II) в виде аморфного вещества. R_f 0.66; $[\alpha]_D^{20} +47.5^\circ$ (с 0.04; EtOH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 (OH, NH); 1750 (COOMe); 1670 (C11=O); 1545 (CONH). УФ-спектр, λ_{max} (EtOH), nm (lg ε): 248 (4.04). Найдено, %: N 4.15. $\text{C}_{63}\text{H}_{96}\text{N}_{24}\text{O}_{24}$. Вычислено, %: N 4.33.

2. 3-O-{2-O-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-аланил-D-глутаминовой кислоты диметиловый эфир]-[N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-аланил-D-глутаминовой кислоты диметиловый эфир]}-(3β,20β)-11-оксо-30-норолеан-12-ен-20-карбоновая кислота, метиловый эфир (III). а) Раствор 1.04 г (3 ммоль) $\text{Woc-Ala-D-Glu(OMe)-OMe}$ обрабатывали CF_3COOH как описано выше для $\text{Woc-Ala-Glu(OMe)-OMe}$. Полученный трифторацетат (1.08 г) использовали в реакции конденсации с МЭГК.

б) К раствору 0.84 г (1 ммоль) МЭГК в 30 мл DMF при охлаждении льдом прибавляли 1.0 мл (7.4 ммоль) триэтиламина, 1.1 г (4.13 ммоль) реагента Вудворда К и перемешивали смесь 1.5 ч при 0–5°C и 1.5 ч при комнатной температуре.

Прибавляли к смеси 1.08 г (3 ммоль) $\text{Ala-D-Glu(OMe)-OMe} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$, 1.2 мл (10 ммоль) триэтиламина и выдерживали ее 48 ч с периодическим перемешиванием при 20–22°C. Растворитель упаривали в вакууме при ~50°C, сиропобразный остаток растворяли в 20 мл хлористого метилена и промывали последовательно водой, 5% лимонной кислотой и снова водой. Органическую фазу сушили MgSO_4 и упаривали в вакууме. Остаток переосаждали из метанола эфиром. Получали 0.71 г (55%) гликопептида (III), который хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ–этанол, 25 : 1 → 5 : 1 (ступенчатый градиент). Выделили 0.5 г (38.6%) индивидуального по ТСХ гликопептида (III) в виде аморфного вещества. R_f 0.65, $[\alpha]_D^{20} +45^\circ$ (с 0.02; CH_3OH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 (OH, NH); 1740 (COOCH₃); 1650 (C11=O); 1530 (CONH). УФ-спектр, λ_{max} (EtOH), nm (lg ε): 249 (4.14). Найдено, %: N 4.20. $\text{C}_{63}\text{H}_{96}\text{N}_4\text{O}_{24}$. Вычислено, %: N 4.33.

3. 3-O-{2-O-[N-(β-D-Глюкопиранозилуруноил)-L-аланил-D-глутаминовая кислота]-[N-(β-D-глюкопиранозилуруноил)-L-аланил-D-глутаминовая кислота]}-(3β,20β)-11-оксо-30-норолеан-12-ен-20-карбоновая кислота, метиловый эфир (V). а) По методике 1а получали трифторацетат в виде сиропа, который сразу использовали в реакции конденсации с МЭГК.

б) К раствору 0.84 г (1 ммоль) МЭГК в 30 мл DMF при охлаждении льдом прибавляли 1.0 мл (7.4 ммоль) триэтиламина, 1.1 г (4.13 ммоль) реагента Вудворда К и перемешивали смесь 1.5 ч при

0–5°C и 1.5 ч при комнатной температуре. Из 1.17 г (3 ммоль) $\text{CF}_3\text{COOH} \cdot \text{Ala-D-Glu(OBzl)-OH}$ по методике 2б получали 0.73 г (57.1%) гликопептида (IV). $[\alpha]_D^{20} +36.6^\circ$ (с 0.082; CH_3OH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 (ОН, NH), 1730 (COOR), 1660 (C11=O), 1540 (CONH). УФ-спектр, λ_{max} (MeOH), нм (lgε): 250 (4.51).

в) 0.73 г (0.57 ммоль) защищенного гликопептида (IV) гидрировали 48 ч в этаноле в присутствии 10% Pd/C. Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем аналогично опыту (2б). Выделили 0.30 г (48.4%) аналитически чистого образца деблокированного гликопептида (V). R_f 0.47, $[\alpha]_D^{20} +38^\circ$ (с 0.02; EtOH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3600–3200 (ОН, NH), 1710 (COOH), 1665 (C11=O), 1540 (CONH); УФ-спектр, λ_{max} (EtOH), нм (lgε): 248 (4.36). Найдено, %: N 4.21. $\text{C}_{59}\text{H}_{86}\text{N}_4\text{O}_{24}$. Вычислено, %: N 4.53.

Изучение иммуотропных свойств гликопептидов монометилового эфира глицирризиновой кислоты. Влияние гликопептидов (III) и (V) на клеточный иммунитет исследовали на модели гиперчувствительности замедленного типа у беспородных мышей в дозе 2 мг/кг с использованием в качестве тест-антигена 2,4-динитрофторбензола [16]. О реакции гиперчувствительности замедленного типа судили по величине отека уха (табл. 3). В качестве контрольного препарата использовали МДП в дозе 10 мкг/мышь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Насыров Х.М., Басченко Н.Ж., Лазарева Д.Н. // Биоорган. химия. 1989. Т. 15. С. 392–398.
2. Murser G., Sinay P. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975. V. 66. P. 1316–1322.
3. Katoni S., Watanabe Y., Kinoshita F., Shimono T., Marisaki I., Shiba T., Kusumoto S., Tarumi Y., Ikenaka K. // Biken. J. 1975. V. 18. P. 105–111.
4. Lefrancier P., Choay S., Derrien M., Lederman I. // Int. J. Pept. Protein Res. 1977. V. 9. P. 249–257.
5. Zaoral M., Jezek I., Krchnak V., Straka R. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1980. V. 45. P. 1424–1446.
6. Kusumoto S., Takuni G., Ishenaka K., Shiba T. // Bull. Chem. Jpn. 1976. V. 49. P. 533–539.
7. Толстиков Г.А., Халилов Л.М., Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Панасенко А.А., Васильева Е.В. // Химия природ. соединений. 1985. С. 645–653.
8. Халилов Л.М., Балтина Л.А., Спирихин Л.В., Васильева Е.В., Кондратенко Р.М., Панасенко А.А., Толстиков Г.А. // Химия природ. соединений. 1989. С. 500–505.
9. Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Капина А.П., Толстиков Г.А. // Журн. общ. химии. 1993. Т. 63. Вып. 9. С. 2140–2147.
10. Bretmaier E., Weelter W. ¹³C NMR Spectroscopy. Weinheim: Verlag Chemie, 1974.
11. Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. М.: Мир, 1965.
12. Ростовцева Л.И., Андропова Т.М., Малькова В.П., Сорокина И.Б., Иванов В.Т. // Биоорган. химия. 1981. Т. 7. С. 1843–1858.
13. Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Толстиков Г.А., Сахаутдинова Г.М., Зарудий Ф.С. // Биоорган. химия. 1994. Т. 20. С. 1365–1373.
14. Kamisango K., Saiki I., Tanto Y., Kobayashi S., Fukuda T., Sekikama I., Azuma I., Yamamura Y. // Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. P. 1644–1654.
15. Lefrancier P., Derrien M., Lederman I., Nief F., Choay J., Lederer E. // Int. J. Pept. Protein Res. 1978. P. 289–296.
16. Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Толстиков Г.А., Сахаутдинова Г.М., Зарудий Ф.С. // Биоорган. химия. 1994. Т. 20. С. 1365–1373.

Transformations of Glycyrrhizic Acid. XIII. Synthesis of Peptide Derivatives of Monomethyl Glycyrrhizate

L. A. Baltina*, S. A. Ryzhova**, E. V. Vasil'eva*, G. A. Tolstikov*, G. M. Sakhautdinova**, D. N. Lazareva**, and R. M. Kondratenko**

*Institute of Organic Chemistry, Ufa Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

**Bashkir Medical Institute, Ufa, Russia

Abstract—Novel dipeptide derivatives of glycyrrhizic acid monomethyl ester were synthesized by its condensation with Ala–Glu (or D-Glu) derivatives using Woodward K reagent or the active ester method. Two of the compounds prepared stimulated delayed hypersensitivity response in mice at 2 mg/kg dose.

Key words: glycyrrhizic acid, triterpene glycopeptides, dipeptides, immunoregulators.