

УДК.542.06.542.61.542.46.808.542.97.542.93

## ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ЛИГАНДАМИ

© Р.С. Эсанов<sup>1,2\*</sup>, У.Ж. Ишимов<sup>1</sup>, М.Б. Гафуров<sup>1,3</sup>, Ф.А. Собирова<sup>1</sup>, А.Д. Матчанов<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова  
АН РУз, ул. Мирзо Улуғбека, 83, Ташкент, 100125 (Республика Узбекистан),  
e-mail: esanovr@mail.ru

<sup>2</sup> Национальный университет Узбекистана, Вузгородок, Ташкент, 100174  
(Республика Узбекистан)

<sup>3</sup> Гулистанский государственный университет, Микрорайон 4, Гулистан,  
120100 (Республика Узбекистан)

В данной статье приведены результаты исследования получения новых производных агликона глицирризиновой кислоты с азотсодержащими лигандами. Природные соединения, выделенные из растительного сырья, являются относительно малотоксичными, могут проявлять уникальные физико-химические свойства и обладают широким спектром биологической активности. Одним из таких природных соединений является 3 $\beta$ -гидрокси-11-оксо-12-ен-18 $\beta$ H, 20 $\beta$ -олеан-30 кислота, 3-O-(2-O- $\beta$ -D-глюкуронопиранозил)- $\beta$ -D-глюкуронопиранозид (глицирризиновая кислота, ГК) – основное действующее начало корня солодки (*Glycyrrhiza glabra L.*), произрастающего на территории Республики Узбекистан и являющегося возобновляемым природным источником. Обладая способностью к самоорганизации и распознаванию других частиц и молекул, природные биологически активные соединения являются предметом текущих химических исследований, направленных на моделирование различных биохимических процессов. Одними из таких широко распространенных природных соединений являются растительные тритерпеноиды: глицирризиновая (ГК), глицирретовая (ГЛК), олеаноловая, бетулиновая и урсоловая кислоты и др.

Также в статье представлены результаты исследования зависимости комплексообразования ГЛК с азотсодержащими лигандами в зависимости от структурных изменений молекулы-гостя. Новые супрамолекулярные производные ГЛК с некоторыми азотсодержащими лигандами получены жидкофазным методом, определены физико-химические характеристики синтезированных соединений, а химическая структура проанализирована спектральными методами (УФ, ИК), также молекулярная масса определена на основе данных масс-спектрометрии (УВЭЖХ МС).

*Ключевые слова:* глицирризиновая кислота, глицирретовая кислота, азотсодержащие лиганды, агликон, масс-спектрометрия.

### Введение

Корень солодки является одним из самых древних лекарственных растений, которое используется в традиционной китайской, тибетской и индийской медицине для лечения легочных заболеваний и воспалительных процессов. Экстракты корня солодки и отвары были использованы в качестве противоядия и средства для обезвреживания ядов. Корень лакрицы добавлен к лекарствам для улучшения вкуса и усиления их действия [1–5].

---

Эсанов Рахмат Султон угли – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории низкомолекулярных биологических активных соединений, e-mail: esanovr@mail.ru

Ишимов Учкун Жомуратович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, e-mail: esanovr@mail.ru

Гафуров Махмуджон Бакиевич – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории низкомолекулярных биологических активных соединений, e-mail: esanovr@mail.ru

Окончание на С. 224.

Следует также отметить исследование Михаэли и других, где показано, что в клетках легочного происхождения линии А549 ГК ингибирует репликацию высокопатогенного вируса гриппа А (H5N1), индуцированного апоптоза и экспрессию противовоспалительных цитокинов [6].

Показано также, что глицирризиновая кислота препятствует индукции окислительного

---

\* Автор, с которым следует вести переписку.

стресса при гриппозной инфекции. Антиоксиданты, как было продемонстрировано ранее, ингибируют репликацию вируса гриппа А и индуцированную им экспрессию противовоспалительных генов [7–9], а глицирризиновая кислота, как известно, обладает антиоксидантным действием [10].

Поэтому возможно, что противовирусные свойства ГлК хотя бы частично связаны с ее метаболитом – ГК. Глицирризиновая кислота, однако, под влиянием бактериальных ферментов кишечника метаболизируется в глицирретовую кислоту, что дополнительно связывает друг с другом активность этих двух соединений, в особенности в опытах *in vivo* [11].

ГлК является одним из активных ингредиентов *Glycyrrhiza glabra L.* (солодка) [12]. ГлК обладает противовоспалительными, противовирусными, противоаллергическими, противоопухолевыми, обезболивающими, гепатозащитными, ренопротекторными, антиоксидантными и другими свойствами [13–23].

Исходя из вышеизложенного, показано, что сапонины, выделенные из корня солодки, проявляют широкий спектр биологической активности и поэтому синтез новых производных ГК и изучение их химической структуры различными физико-химическими методами исследования и в том числе методом масс-спектрометрии является актуальной задачей.

Цель данной работы – выделение ГК из корня солодки, кислотный гидролиз и получение новых комплексов глицирретовой кислоты с азотсодержащими лигандами, изучение их физико-химических свойств и биологической активности.

### **Экспериментальная часть**

Объектами исследования являются корень солодки, агликоновая часть природного сапонины ГК, выделенного из корня солодки, произрастающего на засоленных почвах Республики Каракалпакии, а также различные природные и синтетические алкалоиды (азотсодержащие лиганды: лупинин, эфедрин, псевдоэфедрин, цитизин, 8-оксихинолин, эпилупинин, 3-амин-1,2,4-триазол, 2-аминопиримидин, 2-аминобензотриазол, 2-аминотиазол).

ИК-спектры синтезированных соединений сняты в диапазоне частот колебаний 400–4000 см<sup>-1</sup> на спектрометре Perkin Elmer-10.6.1 (США). УФ-спектры получены на спектрофотометре Shimadzu 1280 (Япония). Температуры плавления определены на приборе ППП ТУ 25-11-1144. Масс-спектрометрические исследования проводились на приборе Q-TOF UHPLC-MS Agilent Technologies серии 6520B.

Условия проведения эксперимента: метод ионизации – ESI+; поток осушающего газа – 5 л/мин; температура осушающего газа: 300 °С; напряжение на конусе скиммера: 20V; напряжение на фрагментюре 125V; диапазон масс в режиме MS – 50–1500 m/z; в режиме Targeted MS/MS 50–1500 m/z; энергия столкновения (collision energy) – 35, 65; колонка Zorbax SB C18, 3 μm, 0.5×150 мм; мобильная фаза: А – 0.1% раствор муравьиной кислоты, В – ацетонитрил + 0.1% муравьиная кислота; скорость элюента в изократическом режиме – 15 мкл/мин; вкол – 1 мкл (автодозатор Agilent Technologies Micro WPS).

*Выделение ГК.* Выделение и очистка ГК проводились по методике [24, 25]. Чистота глицирризиновой кислоты определена методом ВЭЖХ.

*Получение глицирретовой кислоты.* Глицирретовая кислота получена методом кислотного гидролиза [26]. Чистота глицирретовой кислоты определена методом ВЭЖХ.

*Синтез комплексов глицирретовой кислоты с азотсодержащими лигандами (2–11) (методика синтеза).* Смесь 1 ммоль глицирретовой кислоты и 1 ммоль основания растворяют в 25 мл абсолютного этанола

*Собирова Фотима Азамжоновна* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории низкомолекулярных биологических активных соединений, e-mail: sobirova\_89@bk.ru

*Матчанов Алимжан Давлатбаевич* – доктор химических наук, заведующий лаборатории низкомолекулярных биологических активных соединений, ведущий научный сотрудник, e-mail: esanovr@mail.ru

и кипятят в течение 10–15 мин. Растворитель удаляют в вакууме (1 мм рт. ст., при 30–40 °С). Полученный комплекс перекристаллизован из системы этанол – вода. Выход составлял 93–95% от теоретического. Синтезированные комплексы представляют собой однородные, хрупкие, пористые порошки.

### Обсуждение результатов

Из технической глицирризиновой кислоты был получен и очищен ГК [24, 25] до чистоты  $93\pm 2\%$  по методу ВЭЖХ (рис. 1).

Методом кислотного гидролиза получена глицирретовая кислота [26] чистотой  $98\pm 1.5\%$  по методу ВЭЖХ (рис. 2).

На основе глицирретовой кислоты с азотсодержащими лигандами синтезированы новые производные. Выход продуктов составляет 94–96% от теоретического.

Реакция глицирретовой кислоты с азотсодержащими лигандами проводилась в абсолютном этаноле. После завершения процесса органическую часть упаривали в вакууме. Общая схема синтеза приведена на рисунке 3.

Структуры полученных соединений исследовали сравнением ИК-спектров со спектрами исходных веществ (рис. 4). Полученные данные приведены в таблице (табл.).

В ИК-спектре производного ГлК : лупинина в диапазоне от  $3431\text{ см}^{-1}$  до  $3136\text{ см}^{-1}$  наблюдается перекрытие частот колебаний гидроксила карбонильной группы глицирретовой кислоты, который соответствует к взаимодействию лупинина с карбоксильной группой ГлК.

Полученные производные охарактеризованы некоторыми физико-химическими показателями. Данные приведены в таблице.

Далее, химические структуры и характер связей синтезированных соединений I-X были интерпретированы данными методов ИК-, УФ-спектроскопии и масс-спектрометрии. Полученные производные изучали путем сравнения ИК-спектров со спектрами исходных веществ. В ИК-спектре ГлК (рис. 4) валентные колебания ОН-группы молекулы в положении С-3 в области  $3431\text{ см}^{-1}$ , асимметричные валентные колебания групп  $\text{CH}_3$  и  $\text{CH}_2$  в области  $2947\text{--}2926\text{ см}^{-1}$ , карбонильная часть карбоксильной группы с валентными волновыми числами  $1703$  и  $1663\text{ см}^{-1}$  наблюдались валентные волновые числа карбонильной группы в кольце «С». Основными волновыми числами в ИК-спектре лупинина являются валентные колебания -ОН группы при  $3136\text{ см}^{-1}$  и валентные колебания групп  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}$  при  $2926, 2874, 2806, 2764\text{ см}^{-1}$ .

В ИК-спектре (рис. 4) полученного производного ГлК : лупинина волновые числа в диапазоне от  $3431$  до  $3136\text{ см}^{-1}$  практически близки. Возможно, в результате взаимодействия между лупинином и ГлК образовался четвертичный аммоний комплекс за счет нераспределенной электронной пары у атома азота в молекуле лупинина. Кроме того, резкое изменение количества волн, принадлежащих карбонильным группам в молекуле ГлК, указывает на наличие сильных электростатических взаимодействий между молекулами.

На основе ИК-спектра было показано, что в результате электростатических ( $-\text{COO}^+\text{NH}_3^-$ ) взаимодействий образуются соединения с ионной связью.

В УФ-спектрах полученных соединений I-X присутствуют характерные максимумы поглощения в ближней области УФ-спектра.

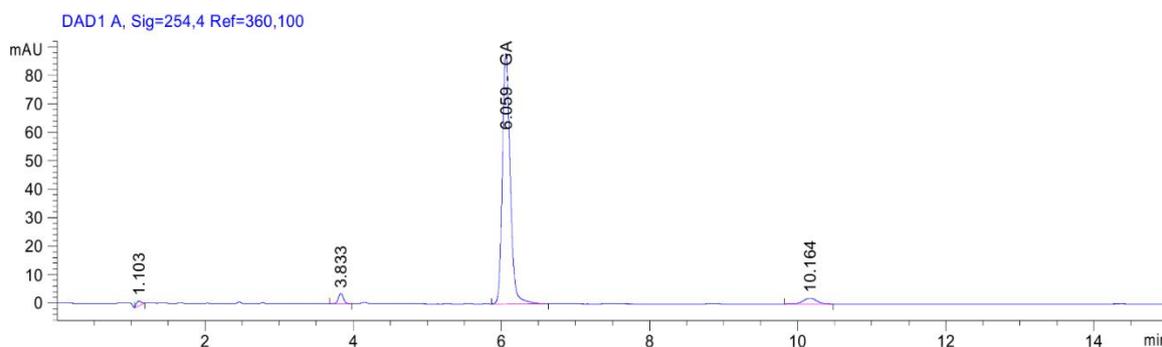


Рис. 1. Хроматограмма очищенной ГК ( $93\pm 2\%$ )

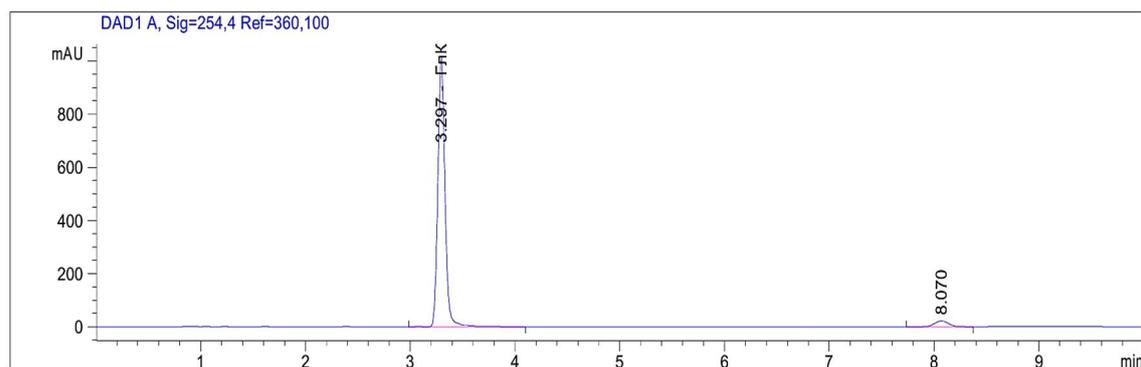


Рис. 2. Хроматограмма глицирретовой кислоты ( $98 \pm 1.5\%$ )

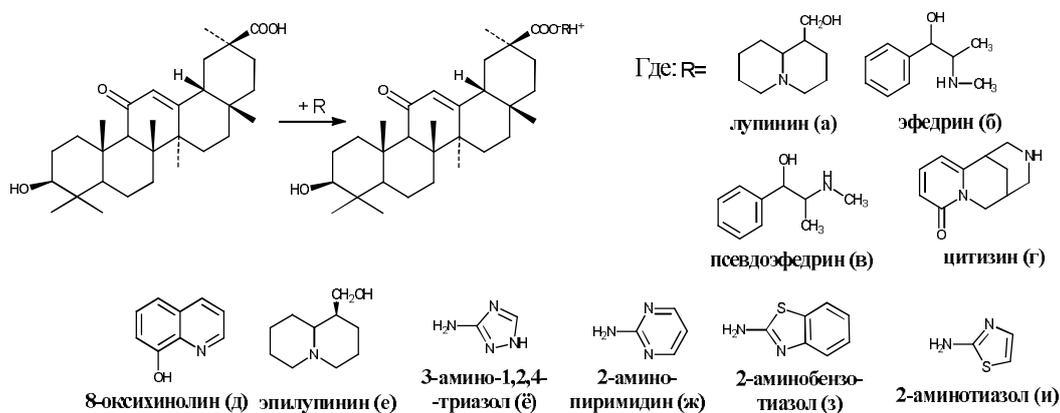


Рис. 3. Общая схема получения производных ГЛК с азотсодержащими лигандами

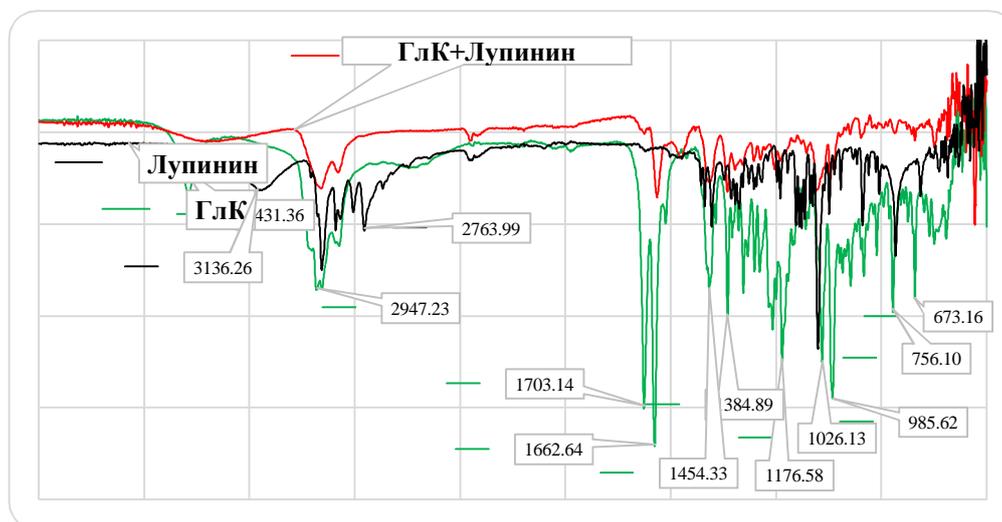


Рис. 4. ИК-спектры ГЛК, лупинин и ГЛК : лупинина

В УФ-спектре ГЛК на длине волны 254 нм наблюдалось максимальное поглощение ГЛК за счет  $n \rightarrow \pi^*$  электронных переходов между карбонильной группой и сопряженными двойными связями в кольце «С» [1]. Этот максимум поглощения наблюдался при 256 нм в соли ГЛК : лупинине. В УФ-спектре (рис. 5) наблюдаются «гипсохромный» и «гиперхромный» эффекты, указывающие на межмолекулярные взаимодействия. Полученные УФ-спектральные данные приведены в таблице.

Некоторые физико-химические характеристики и данные УФ-, ИК-спектров комплексов ГлК с азотсодержащими лигандами

№	R <sup>+</sup>	T. п., °C (разлож)	УБ λ <sub>max</sub> , нм (lgε)	Основные волновые числа в ИК-спектре, см <sup>-1</sup>
1	а	130±1	256 (3.97)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2928, 2864, ν(C=O)=1716, ν(C=O)=1653 ( <sup>13</sup> C=O), δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1456, δ(CH)=1385, 1282, 1213, δ(O-H)=1041, ν(C=C)=1539, δ(=CH)=979
2	б	241±1	250 (3.78)	ν(OH, NH)=3400, 3329, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2941, 2760, 2467 ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1662(двойная связь), ν(C=C)=1544, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1385, 1325, 1282, 1261, 1209, 1176, δ(O-H)=1047, δ(=CH)=991, δ(C-H)=752, 698(Ar)
3	в	120±1	251 (3.75)	ν(OH, NH)=3400, 3329, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2941, 2760, 2467 ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1662(двойная связь), ν(C=C)=1544, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1385, 1325, 1282, 1261, 1209, 1176, δ(O-H)=1047, δ(=CH)=991, δ(C-H)=751, 699(Ar)
4	г	145±1	312 (3.54) 239 (3.81)	ν(OH, NH)=3385, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2926, 2864, ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1651(двойная связь), ν(C=C)=1544, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1384, 1357, 1281, 1259, 1207, 1178, δ(O-H)=1085, δ(=CH)=980, δ(C-H)=797 (Ar)
5	д	220±1	242 (4.52)	ν(OH, NH)=3431, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2947, 2860, ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1662(двойная связь), ν(C=C)=1570, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1456, δ(CH)=1384, 1325, 1209, δ(O-H)=1026, δ(=CH)=987
6	е	200±1	251 (4.15)	ν(OH, NH)=3360, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2927, 2850, ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1651(двойная связь), ν(C=C)=1564, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1446, δ(CH)=1385, 1357, 1284, 1205, δ(O-H)=1049, δ(=CH)=956
7	ё	238±1	250 (3.74)	ν(OH, NH)=3400-3350, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2950, 2866, ν(C=O)=1693, ν(C=O)=1645(двойная связь), ν(C=C)=1531, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1386, 1360, 1327, 1259, 1207, δ(O-H)=1037, δ(=CH)=993
8	ж	218±1	227 (4.24) 257 (3.89) 298 (3.53)	ν(OH, NH)=3327, 3200, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2926, 2866, ν(C=O)=1699, ν(C=O)=1653 ( <sup>13</sup> C=O), ν(C=C)=1539, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1386, 1360, 1281, 1257, 1207, δ(O-H)=1038, δ(=CH)=993
9	з	180±1	223 (4.37) 261 (4.11)	ν(OH, NH)=3317, 3176, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2928, 2866, ν(C=O)=1699, ν(C=O)=1645 ( <sup>13</sup> C=O), ν(C=C)=1533, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1450, δ(CH)=1386, 1286, 1255, 1207, δ(O-H)=1037, δ(=CH)=993
10	и	140±1	252 (4.13)	ν(OH, NH)=3312, 3192, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2926, 2866, ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1651 ( <sup>13</sup> C=O), ν(C=C)=1522, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1385, 1327, 1279, 1257, 1207, 1178, δ(O-H)=1037, δ(=CH)=993, ν(C-H) 648 (тиазольное кольцо)

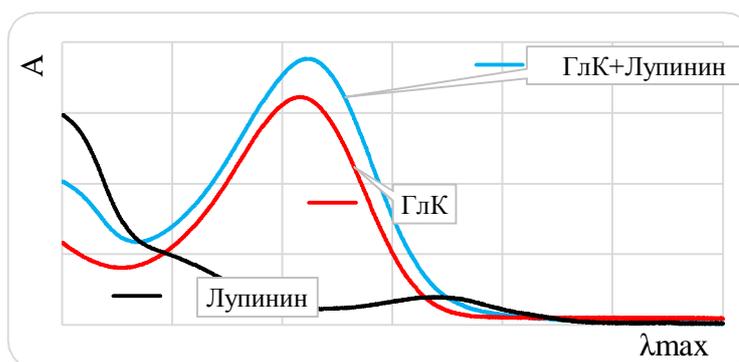


Рис. 5. УФ-спектры ГлК, люпинин и ГлК : люпинина

Методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (УВЭЖХ-МС) изучен молекулярный распад, молекулярная масса полученных соединений и масса основного молекулярного иона, а также дочерних ионов, была интерпретирована приблизительная химическая структура полученных соединений относительно масс.

В масс-спектре ГлК : АБТ (рис. 6) наблюдается основной молекулярный ион [M<sup>+</sup>] при [M<sup>+</sup>] 621.4 m/z, соответствующий соли ГК с 2-аминобензатиазолом, а также дочерние ионы 471.3 m/z, соответствующие ГлК. В масс-спектрах наблюдается характерный ион с массой 941.7 m/z, соответствующий димерному молекулярному иону ди-ГлК. Это свидетельствует о том, что при образовании солей 2-аминобензатиазола с ГлК существует электростатические взаимодействия между ионами молекулы ГлК и 2-аминобензатиазола, которые со временем могут образовывать димеры.

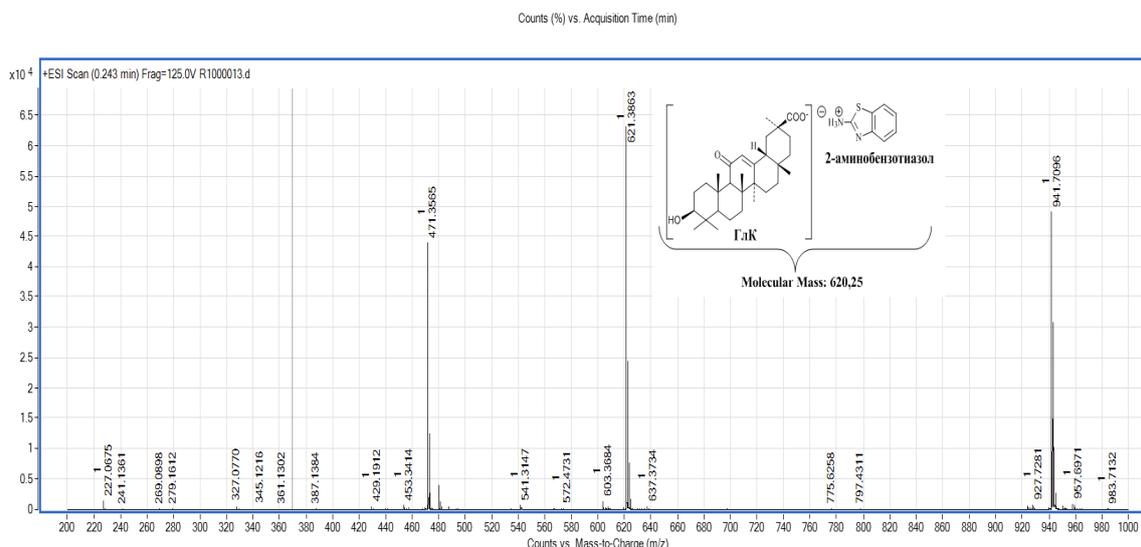


Рис. 6. Масс-спектр производного ГЛК с 2-аминобензотриазолом

### Выводы

Впервые были получены производные глицирретовой кислоты с рядом азотсодержащих лигандов, изучены физико-химические и спектральные характеристики.

Данными методов ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии было показано, что соли образуются в результате электростатических ( $-\text{COO}^- \cdots ^+\text{NH}_3$ -) взаимодействий.

### Список литературы

1. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск, 2007. 311 с.
2. Зарубаев В.В., Аникин В.Б., Смирнов В.С. Противовирусная активность глицирретовой и глицирризиновой кислот // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6. №3. С. 199–206
3. Baltina L.A. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine // Current Medicinal Chemistry. 2003. Vol. 10. Pp. 155–171.
4. Hattori M., Sakamoto T., Yamagishi T., Sakamoto K., Konishi K., Kobashi K., Namba T. Metabolism of glycyrrhizin by human intestinal flora. II. Isolation and characterization of human intestinal bacteria capable of metabolizing glycyrrhizin and related compounds // Chem. Pharm. Bull. 1985. Vol. 33 (1). Pp. 210–217.
5. Van Rossum T.G., Vulto A.G., De Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C // Aliment Pharmacol. Ther. 1998. Vol. 12. N3. Pp. 199–205.
6. Michaelis M., Geiler J., Nacz P., Sithisarn P., Leutz A., Doerr H.W., Cinat J. Jr. Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression // PLoS One. 2011. Vol. 6 (5). e19705.
7. Cai J., Chen Y., Seth S., Furukawa S., Compans R.W. Inhibition of influenza infection by glutathione // Free Radic. Biol. Med. 2003. Vol. 34. Pp. 928–936.
8. De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment // Eur. Respir. J. 1997. Vol. 10. Pp. 1535–1541.
9. Geiler J., Michaelis M., Nacz P., Leutz A., Langer K. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus // Biochem. Pharmacol. 2010. Vol. 79. Pp. 413–420.
10. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds // Phytother. Res. 2008. Vol. 22. Pp. 709–724.
11. Hendricks J.M., Hoffman C., Pascual D.W., Hardy M.E. 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid delivered orally induces isolated lymphoid follicle maturation at the intestinal mucosa and attenuates rotavirus shedding // PLoS One. 2012. Vol. 7 (11). e49491.
12. Montoro P., Maldini M., Russo M., Postorino S., Piacente S., Pizza C. Metabolic profiling of roots of liquorice (*Glycyrrhiza glabra*) from different geographical areas by ESI/MS/MS and determination of major metabolites by LC-ESI/MS and LC-ESI/MS/MS // J. Pharm. Biomed. Anal. 2011. Vol. 54. Pp. 535–544.
13. Finney R.S.H., Tarknoy A.L. The pharmacological properties of glycyrrhetic acid hydrogen succinate (disodium salt) // Pharm. Pharmacol. 1960. Vol. 12. P. 49.

14. Farina C., Pinza M., Pifferi G. Synthesis and anti-ulcer activity of new derivatives of glycyrrhetic, oleanolic and ursolic acids // *Il Farmaco*. 1998. Vol. 53. P. 22.
15. Hu Z.H. Application of glycyrrhizin as drugs // *Acta Pharm. Sin.* 1998. Vol. 23. Pp. 553–560.
16. Shibata S., Takahashi K., Yano S., Harada M., Saito H., Tamura Y., Kumagai A., Hirabayashi K., Yamamoto M., Nagata N. Chemical Modification of Glycyrrhetic Acid in Relation to the Biological Activities // *Chem. Pharm. Bull.* 1980. Vol. 28. P. 3349.
17. Doll R., Hill I.D., Hutton C., Underwood D.J. Clinical trial of a triterpenoid liquorice compound in gastric and duodenal ulcer // *The Lancet*. 1962. Vol. 2. P. 793.
18. Tomizawa S., Hara Y. Studies on antiinflammatory effect of glycyrrhetic acid derivatives // *Ouyou Yakuri*. 1976. Vol. 11. Pp. 677–682.
19. Dzubak P., Hajdich M., Vydra D., Hustova A., Kvasnica A., David M. Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications // *Nat. Prod. Rep.* 2006. Vol. 23(3). Pp. 394–411.
20. Mahmoud A.M., Al Dera H.S. 18beta-Glycyrrhetic acid exerts protective effects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity: Potential role of PPARgamma and Nrf2 upregulation // *Genes Nutr.* 2015. Vol. 10. P. 41.
21. Hasan S.K., Khan R., Ali N. et al. 18-beta Glycyrrhetic acid alleviates 2-acetylaminofluorene-induced hepato-toxicity in Wistar rats: Role in hyperproliferation, inflammation and oxidative stress // *Hum. Exp. Toxicol.* 2015. Vol. 34. Pp. 628–641.
22. Wu C.H., Chen A.Z., Yen G.C. Protective effects of glycyrrhizic acid and 18beta-glycyrrhetic acid against cis-platin-induced nephrotoxicity in BALB/c mice // *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63. Pp. 1200–1209.
23. Ma T., Huang C., Meng X. et al. A potential adjuvant chemotherapeutics, 18beta-glycyrrhetic acid, inhibits renal tubular epithelial cells apoptosis via enhancing BMP-7 epigenetically through targeting HDAC2 // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. 25396.
24. Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Михайлова Л.Р., Данилов В.Т., Габбасов Т.М., Муринов Ю.И., Толстиков Г.А. Получение глицирризиновой кислоты и ее практически важных солей из экстракта солодкового корня // *Химико-фармацевтический журнал*. 2005. Т. 19. №2. С. 30–35.
25. Столярова О.В., Фаррахова Г.Ф., Балтина (мл.) Л.А., Габбасов Т.М., Баширова Р.М., Кондратенко Р.М. Выделение глицирризиновой кислоты и ее моноаммонийной соли из корней и корневищ солодки коржинского (*Glycyrrhiza korshinskyi grig*) // *Вестник Башкирского университета*. 2008. Т. 13. №2. С. 256–258.
26. Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Путиева Ж.М., Кондратенко Р.М., Краснова Л.В., Толстиков Г.А. Гидролиз β-глицирризиновой кислоты // *Химико-фармацевтический журнал*. 1996. №4. С. 47–49.

*Поступила в редакцию 24 мая 2022 г.*

*После переработки 28 ноября 2022 г.*

*Принята к публикации 11 марта 2023 г.*

**Для цитирования:** Эсанов Р.С., Ишимов У.Ж., Гафуров М.Б., Собирова Ф.А., Матчанов А.Д. Получение новых производных глицирретовой кислоты с азотсодержащими лигандами // *Химия растительного сырья*. 2023. №2. С. 223–230. DOI: 10.14258/jcrpm.20230211402.

Esanov R.S.<sup>1,2\*</sup>, Ishimov U.Zh.<sup>1</sup>, Gafurov M.B.<sup>1,3</sup>, Sobirova F.A.<sup>1</sup>, Matchanov A.D.<sup>1,2,3</sup> PREPARATION OF NEW GLYCYRRHETIC ACID DERIVATIVES WITH NITROGEN-CONTAINING LIGANDS

<sup>1</sup> Institute of Bioorganic Chemistry named after Academician A.S. Sadykov AS RUz, ul. Mirzo Ulugbeka, 83, Tashkent, 100125 (Republic of Uzbekistan), e-mail: esanovr@mail.ru.

<sup>2</sup> National University of Uzbekistan, Vuzgorodok, Tashkent, 100174 (Republic of Uzbekistan)

<sup>3</sup> Gulistan State University, Microdistrict 4, Gulistan, 120100 (Republic of Uzbekistan)

This article presents the results of a study of obtaining new derivatives of glycyrrhizic acid aglycone with nitrogen-containing ligands. Natural compounds isolated from plant materials are relatively low toxic, can exhibit unique physical and chemical properties, and have a wide range of biological activity. One of these natural compounds is 3 $\beta$ -hydroxy-11-oxo-12-en-18 $\beta$ H, 20 $\beta$ -olean-30 acid, 3-O-(2'-O- $\beta$ -D-glucuronopyranosyl)- $\beta$ -D-glucuronopyranoside (glycyrrhizic acid, GK) is the main active principle of licorice root (*Glycyrrhiza glabra* L.), which grows on the territory of the Republic of Uzbekistan and is a renewable natural source. With the ability to self-organize and recognize other particles and molecules, natural biologically active compounds are the subject of current chemical research aimed at modeling various biochemical processes. One of such widespread natural compounds are plant triterpenoids, glycyrrhizic (GA), glycyrrhetic (GK), oleanolic, betulinic and ursalic acids, etc.

The article also presents the results of a study of the dependence of the complex formation of GK with nitrogen-containing ligands depending on the structural changes in the guest molecule. New supramolecular derivatives of GK with some nitrogen-containing ligands were obtained by the liquid phase method, their physicochemical and spectral (UV, IR) characteristics of the synthesized compounds were determined, and the chemical structure was analyzed on the basis of mass spectrometry data.

**Keywords:** glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid, nitrogen-containing ligands, aglycone, mass spectrometry.

### References

1. Tolstikov G.A., Baltina L.A., Grankina V.P., Kondratenko R.M., Tolstikova T.G. *Solodka: bioraznoobrazie, khimiya, primeneniye v meditsine*. [Licorice biodiversity, chemistry, use in medicine]. Novosibirsk, 2007, 311 p. (in Russ.).
2. Zarubayev V.V., Anikin V.B., Smirnov V.S. *Infektsiya i immunitet*, 2016, vol. 6, no. 3, pp. 199–206. (in Russ.).
3. Baltina L.A. *Current Medicinal Chemistry*, 2003, vol. 10, pp. 155–171.
4. Hattori M., Sakamoto T., Yamagishi T., Sakamoto K., Konishi K., Kobashi K., Namba T. *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, vol. 33 (1), pp. 210–217.
5. Van Rossum T.G., Vulto A.G., De Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 1998, vol. 12, no. 3, pp. 199–205.
6. Michaelis M., Geiler J., Naczek P., Sithisarn P., Leutz A., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. *PLoS One*, 2011, vol. 6 (5), e19705.
7. Cai J., Chen Y., Seth S., Furukawa S., Compans R.W. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003, vol. 34, pp. 928–936.
8. De Flora S., Grassi C., Carati L. *Eur. Respir. J.*, 1997, vol. 10, pp. 1535–1541.
9. Geiler J., Michaelis M., Naczek P., Leutz A., Langer K. *Biochem. Pharmacol.*, 2010, vol. 79, pp. 413–420.
10. Asl M.N., Hosseinzadeh H. *Phytother. Res.*, 2008, vol. 22, pp. 709–724.
11. Hendricks J.M., Hoffman C., Pascual D.W., Hardy M.E. *PLoS One*, 2012, vol. 7 (11), e49491.
12. Montoro P., Maldini M., Russo M., Postorino S., Piacente S., Pizza C. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2011, vol. 54, pp. 535–544.
13. Finney R.S.H., Tarknoy A.L. *Pharm. Pharmacol.*, 1960, vol. 12, p. 49.
14. Farina C., Pinza M., Pifferi G. *Il Farmaco*, 1998, vol. 53, p. 22.
15. Hu Z.H. *Acta Pharm. Sin.*, 1998, vol. 23, pp. 553–560.
16. Shibata S., Takahashi K., Yano S., Harada M., Saito H., Tamura Y., Kumagai A., Hirabayashi K., Yamamoto M., Nagata N. *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, vol. 28, p. 3349.
17. Doll R., Hill I.D., Hutton C., Underwood D.J. Clinical trial of a triterpenoid liquorice compound in gastric and duodenal ulcer // *The Lancet*. 1962, vol. 2. P. 793.
18. Tomizawa S., Hara Y. Studies on antiinflammatory effect of glycyrrhetic acid derivatives // *Ouyou Yakuri*. 1976, vol. 11, pp. 677–682.
19. Dzubak P., Hajdich M., Vydra D., Hustova A., Kvasnica A., David M. *Nat. Prod. Rep.*, 2006, vol. 23(3), pp. 394–411.
20. Mahmoud A.M., Al Dera H.S. *Genes Nutr.*, 2015, vol. 10, p. 41.
21. Hasan S.K., Khan R., Ali N. et al. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2015, vol. 34, pp. 628–641.
22. Wu C.H., Chen A.Z., Yen G.C. *J. Agric. Food Chem.*, 2015, vol. 63, pp. 1200–1209.
23. Ma T., Huang C., Meng X. et al. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, 25396.
24. Kondratenko R.M., Baltina L.A., Mikhaylova L.R., Danilov V.T., Gabbasov T.M., Murinov Yu.I., Tolstikov G.A. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2005, vol. 19, no. 2, pp. 30–35. (in Russ.).
25. Stolyarova O.V., Farrakhova G.F., Baltina (ml.) L.A., Gabbasov T.M., Bashirova R.M., Kondratenko R.M. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, 2008, vol. 13, no. 2, pp. 256–258. (in Russ.).
26. Baltina L.A., Flekhter O.B., Putiyeva Zh.M., Kondratenko R.M., Krasnova L.V., Tolstikov G.A. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 1996, no. 4, pp. 47–49. (in Russ.).

Received May 24, 2022

Revised November 28, 2022

Accepted March 11, 2023

**For citing:** Esanov R.S., Ishimov U.Zh., Gafurov M.B., Sobirova F.A., Matchanov A.D. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2023, no. 2, pp. 223–230. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20230211402.

\* Corresponding author.