



УДК 547.597.057

## ПРОСТОЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 18 $\alpha$ -ГЛИЦИРРЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

© 2003 г. Д. В. Игнатов\*, Ю. И. Прокофьев\*, О. М. Ипатова\*, В. П. Тимофеев\*\*,  
Н. В. Медведева\*, А. Ю. Мишарин\*\*

\* Научно-исследовательский институт биомедицинской химии РАН им. В.Н. Ореховича,  
119832, Москва, Погодинская ул., 10;

\*\* Институт молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН, Москва

Поступила в редакцию 14.06.2002 г. Принята к печати 10.09.2002 г.

Обработка 18 $\beta$ -глицирризиновой кислоты метанольным раствором HCl приводит к образованию смеси (1:1) изомерных метиловых эфиров 18 $\alpha$ - и 18 $\beta$ -глицирретиновых кислот. После бензоилирования этой смеси метиловые эфиры 3-бензоил-18 $\alpha$ - и 3-бензоил-18 $\beta$ -глицирретиновых кислот были разделены хроматографией на силикагеле. Щелочной гидролиз метилового эфира 3-бензоил-18 $\alpha$ -глицирретиновой кислоты приводил к 18 $\alpha$ -глицирретиновой кислоте, из которой получены 3-кето-18 $\alpha$ -глицирретиновая кислота, а также метиловые эфиры 18 $\alpha$ -глицирретиновой и 3-кето-18 $\alpha$ -глицирретиновой кислот.

*Ключевые слова:* терпеноиды; 18 $\alpha$ -глицирретиновая кислота.

### ВВЕДЕНИЕ

Глицирризин (18 $\beta$ -глицирризиновая кислота, **(I)**) – биологически активное соединение из корня солодки (*Glycyrrhiza uralensis*) широко используется в медицине при лечении патологий печени, а также входит в состав многих лекарственных препаратов [1–8]. Недавно мы обнаружили, что 18 $\beta$ -глицирризиновая кислота (**(I)**), ее основной метаболит 18 $\beta$ -глицирретиновая кислота (**(II)**) и метиловый эфир 18 $\beta$ -глицирретиновой кислоты (**(III)**) активируют ядерный рецептор FXR в клетках гепатобластомы человека линии Hep G2 и эффективно регулируют транскрипцию генов важнейших белков метаболизма липидов [9]. Особенно интересно, что в клетках Hep G2 соединения (**(I)**)–(**(III)**) по-разному влияли на уровень мРНК генов мишеней рецептора FXR: холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы, лецитин-холестеринацилтрансферазы, фосфолипидпереносящего белка, аполипопротеинов A1 и C3, а также мРНК самого FXR. Следовательно, производные глицирретиновой кислоты можно рассматривать в качестве потенциальных регуляторов липидного обмена, причем их активность, по-видимому, должна зависеть от структурных особенностей молекулы.

Цель настоящей работы – получение некоторых производных 18 $\alpha$ -глицирретиновой кислоты (**(IV)**) для их последующего изучения в качестве агонистов ядерного рецептора FXR. 18 $\alpha$ -Глицирретиновая кислота (**(IV)**), образующаяся из соеди-

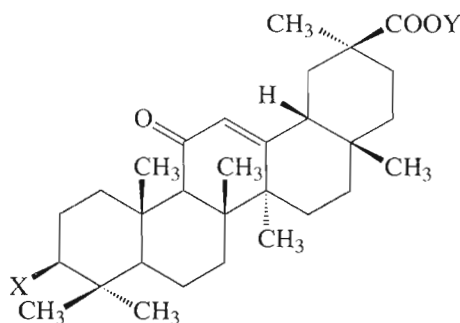
нений (**(I)**) и (**(II)**) в жестких условиях при действии сильных кислот или оснований [10], является минорным компонентом экстрактов лекарственных растений и в отличие от соответствующего 18 $\beta$ -изомера (**(II)**) коммерчески недоступна. Ниже приведен простой способ получения соединений (**(IV)**)–(**(VI)**), (**(VIII)**) и (**(IX)**) из коммерческого препарата натриевой соли 18 $\beta$ -глицирризиновой кислоты (глицирризин фирмы “Vital-Chem Zhuhai Co., Ltd”).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

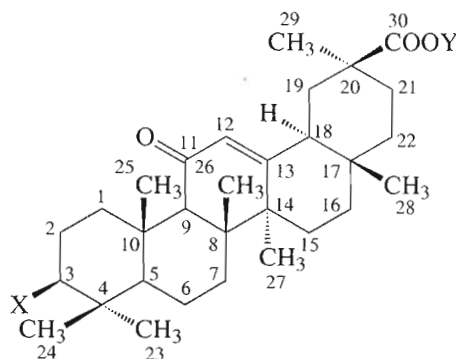
Отщепление углеводного остатка в глицирризине (**(I)**) (2 н. HCl в MeOH, 6 ч при 80°C) приводило к кристаллическому продукту, из <sup>1</sup>H-ЯМР-спектра которого (рис. 1а) видно, что он представляет собой смесь (1:1) двух метиловых эфиров. Спектр одного из компонентов смеси полностью совпадал со спектром метилового эфира 18 $\beta$ -глицирретиновой кислоты (**(III)**) (рис. 1б), а спектр второго свидетельствовал о наличии в соединении семи С-метиловых групп, одной метоксигруппы,  $\beta$ -гидроксильной группы при С3; а также о нахождении протона при С12 в более сильном поле (по сравнению с аналогичным протоном в соединениях (**(II)**) и (**(III)**)). Спектр полностью совпадал со спектром соединения (**(V)**) (рис. 1в) и был идентичен описанному в работе [11] спектру метилового эфира 18 $\alpha$ -глицирретиновой кислоты.

Очевидно, что при обработке глицирризина (**(I)**) метанольным раствором HCl проходят три независимых процесса: расщепление гликозидной связи, этерификация карбоксильной группы и

# Автор для переписки (тел.: (095) 246-33-75; эл. почта: misharin@ibmh.msk.su).



- (I) X = GlcAβ1 → 2GlcAβ1-, Y = H  
 GlcA – D-глюкуроновая кислота  
 (II) X = HO; Y = H  
 (III) X = HO; Y = CH<sub>3</sub>  
 (VII) X = BzO; Y = CH<sub>3</sub>



- (IV) X = HO, Y = H  
 (V) X = HO; Y = CH<sub>3</sub>  
 (VI) X = BzO; Y = CH<sub>3</sub>  
 (VIII) X = O; Y = H  
 (IX) X = O; Y = CH<sub>3</sub>

изомеризация при C18. Последний процесс должен включать в качестве промежуточного продукта 11,13(18)-диен-11-ол. В связи с этим мы исследовали изомеризацию метилового эфира 18β-глицирретиновой кислоты (III) в растворах HCl/MeOH и [<sup>2</sup>H]Cl/MeO[<sup>2</sup>H]. При нагревании в растворе HCl/MeOH соединение (III) подвергалось изомеризации, а <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр полученной смеси изомеров (III) и (V) полностью совпадал со спектром, приведенным на рис. 1а. При нагревании соединения (III) в растворе [<sup>2</sup>H]Cl/MeO[<sup>2</sup>H] происходило его частичное дейтерирование. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР частично дейтерированного продукта свидетельствовал о H-D-обмене при C12 (рис. 2) и C18 (изменения в области плохо разрешенных мультиплетов 1.25 м.д.–2.05 м.д., на рис. 2 не показаны), что согласуется с образованием промежуточного протонированного 11,13(18)-диен-11-ола. Отсутствие в этих условиях дейтерирования при C9 (рис. 2) исключает образование в процессе изомеризации альтернативной структуры, 9(11),12-диен-11-ола.

Метилловые эфиры 18α- и 18β-глицирретинowych кислот (V) и (III) при ВЭТСХ и ВЭЖХ во всех использованных условиях обладали близкой хроматографической подвижностью, поэтому попыток препаративного разделения полученной смеси (III) и (V) не проводилось. Для выделения 18α-изомера смесь метилловых эфиров (III) и (V) сначала обрабатывали BzCl в пиридине. Полученные 3-бензоаты метилловых эфиров (VI) и (VII) удовлетворительно разделялись высокоэффективной ТСХ (ВЭТСХ) в системе гексан–EtOAc–CH<sub>3</sub>COOH (24 : 2 : 1). Соединение с большей подвижностью (*R<sub>f</sub>* 0.36) было идентично метиловому эфиру 3-бензоил-18β-глицирретиновой кислоты (VII), а соединение с меньшей подвижностью (*R<sub>f</sub>* 0.31) являлось соответствующим 18α-эпимером (VI). Соединение (VI) выделили из смеси изомеров препаративной колоночной хро-

матографией на силикагеле в системе гексан–EtOAc–CH<sub>3</sub>COOH (24 : 2 : 1) с выходом 32% в расчете на исходную натриевую соль 18β-глицирретиновой кислоты (I).

Удаление метильной и бензоильной групп в соединении (VI) проводили кипячением с 4 н. NaOH в смеси вода–PrOH–этиленгликоль в течение 2 ч, при этом изомеризация при C18 не превышала 6%. Об этом судили по отношению интегральных интенсивностей сигналов при 5.51 и 5.62 м.д. (H12 в 18α- и 18β-глицирретинowych кислотах (IV) и (II) соответственно). После двукратной перекристаллизации из ацетона 18α-глицирретиновая кислота (IV), не содержащая 18β-изомера, выделена с выходом 84% в расчете на соединение (VI).

Во время подготовки данной работы к публикации появились сообщения [12], в котором, в частности, описано разделение смеси 18α- и 18β-глицирретинowych кислот кристаллизацией из этанола. Воспроизведение этой методики позволило нам получить 18α-глицирретиновую кислоту (IV) из продуктов щелочного гидролиза смеси соединений (III) и (V) с выходом 20% (или 40% в расчете на содержание 18α-изомера (V) в рацемической смеси).

Окисление соединения (IV) комплексом CrO<sub>3</sub>–Py приводило к кетокислоте (VIII) с выходом 80%. Метилирование кислот (IV) и (VIII) избытком эфирного раствора диазометана давало с количественным выходом соответствующие метилловые эфиры (V) и (IX). Таким образом было осуществлено получение 18α-глицирретиновой кислоты (IV) и ее производных (V), (VI), (VIII) и (IX) из глицирретиновой кислоты (I).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектры регистрировали на приборе АМХ III-400 (Bruker) в дейтерохлороформе, химические сдвиги (δ) даны в миллионных долях

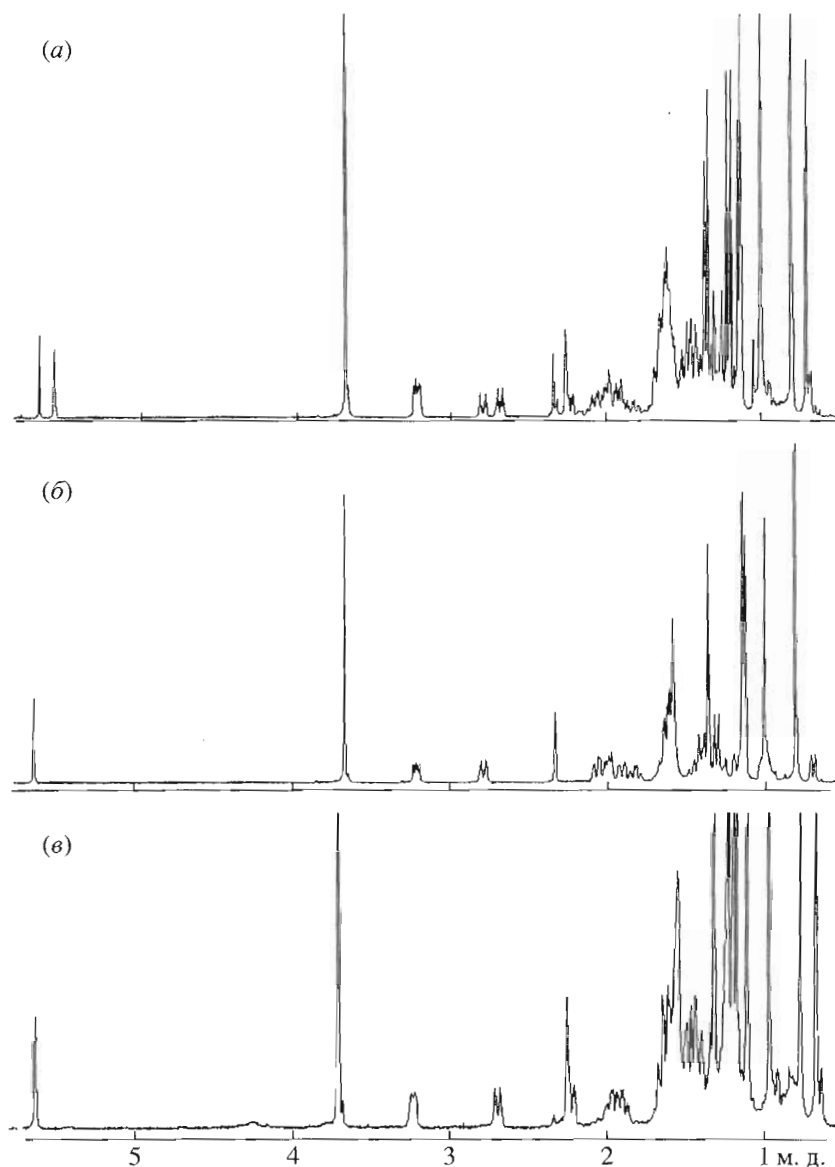


Рис. 1.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектры метиловых эфиров глицирретиновой кислоты: (а) смесь, полученная после обработки кислоты (I)  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ ; (б) спектр соединения (III); (в) спектр соединения (VI).

(м.д.), константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) в герцах. Значение  $\delta$   $\text{CHCl}_3$  принято 7.25 м.д. Отнесение сигналов проведено на основании данных работ [11, 12].

ВЭТСХ проводили на пластинках НРТLC Kieselgel F<sub>254</sub> (Merck) и на тех же пластинках, предварительно обработанных 2% раствором  $\text{AgNO}_3$  в ацетонитриле и активированных 40 мин при 100°C. Обнаружение проводили в свете ультрафиолетовой лампы (фильтр 254 нм), а также проявлением 3% раствором молибдата аммония в 5% серной кислоте с последующим прогреванием. Температуру плавления определяли в капилляре.

Химические реактивы получены от фирм "Aldrich" и "Merck", растворы  $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$  и  $[\text{^2H}]\text{Cl}/\text{CH}_3\text{O}[\text{^2H}]$  получали обработкой рассчитан-

ных количеств ацетилхлорида  $\text{CH}_3\text{OH}$  или  $\text{CH}_3\text{O}[\text{^2H}]$ . Эфирный раствор диазометана и комплекс  $\text{CrO}_3\text{-Ru}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  готовили стандартными методами [13, 14]. Натриевую соль 18 $\beta$ -глицирретиновой кислоты (I) получали от фирмы "Vital-Chem Zhuhai Co., Ltd" (КНР), 18 $\beta$ -глицирретиную кислоту (II) – от фирмы "Sigma".

**Метиловый эфир 18 $\beta$ -глицирретиновой кислоты (III)** ( $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр на рис. 1б) получали обработкой диазометаном 18 $\beta$ -глицирретиновой кислоты (II).

**Метиловый эфир 3-бензоил-18 $\beta$ -глицирретиновой кислоты (VII)** получали обработкой соединения (III)  $\text{BzCl}$  в пиридине.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр: 0.80, 0.94, 1.04, 1.14, 1.15, 1.20, 1.29 (каждый 3H, с, H28, H23, H24, H26, H25, H29, H27); 2.28 (1H, с, H9);

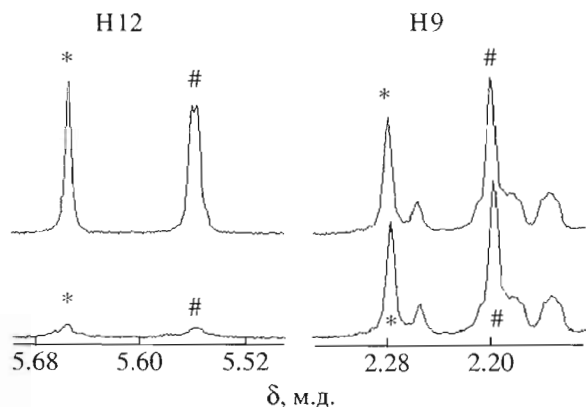


Рис. 2.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектры продуктов изомеризации соединения (III). Верхние спектры соответствуют обработке  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ ; нижние – обработке  $[\text{2H}]\text{Cl}/\text{MeO}[\text{2H}]$ . Знак (\*) обозначает сигналы  $18\beta$ -изомера, знак (#) –  $18\alpha$ -изомера.

2.73 (1H, м, H1); 3.62 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.68 (1H, м, H3); 5.62 (1H, с, H12); 7.36 (2H, т,  $J$  7.0), 7.49 (1H, т,  $J$  7.0), 7.97 (2H, д,  $J$  7.0) (бензоил).

**Метилловый эфир 3-бензоил- $18\alpha$ -глицирретиновой кислоты (VI).** К раствору натриевой соли глицирретиновой кислоты (I) (10.0 г, 11.25 ммоль) в 250 мл воды прибавляли 250 мл  $\text{MeOH}$  и полученную смесь перемешивали 5 мин со 120 мл ионообменной смолы Dowex-50 ( $\text{H}^+$ ). Смолу отделяли фильтрованием и промывали 200 мл изопропанола. Объединенный раствор упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон–вода– $\text{CH}_3\text{COOH}$  (10 : 10 : 1). После высушивания в вакууме получали 8.1 г (10.12 ммоль, 90%) белых кристаллов  $18\beta$ -глицирретиновой кислоты (I).

Смесь 7.2 г (8.8 ммоль)  $18\beta$ -глицирретиновой кислоты (I) и 200 мл 2 М раствора  $\text{HCl}$  в абсолютном  $\text{MeOH}$  нагревали в герметически закрытом сосуде 8 ч при  $80^\circ\text{C}$ , после охлаждения упаривали досуха, остаток растворяли в 50 мл кипящего ацетона и горячий раствор выливали при перемешивании в 1 л воды. Смесь перемешивали 1 ч на ледяной бане, осадок отделяли фильтрованием и перекристаллизовывали из смеси ацетон–вода (4 : 1). После высушивания в вакууме получали 3.8 г (7.8 ммоль, 86%) белых кристаллов с т. пл.  $231\text{--}236^\circ\text{C}$  (разл.).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр приведен на рис. 1а.

Полученную смесь метиловых эфиров  $18\beta$ - (III) и  $18\alpha$ -глицирретиновой (V) кислот (3.5 г, 7.2 ммоль) растворяли в 30 мл сухого пиридина, затем при перемешивании на ледяной бане по каплям прибавляли  $\text{VzCl}$  (3 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 14 ч, затем выливали в смесь 500 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 200 г колотого льда. Смесь перемешивали 2 ч при  $20^\circ\text{C}$ , затем экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривали, остаток дважды перекристаллизовывали из смеси ацетон– $\text{MeOH}$  (1 : 1).

Получали 2.0 г белых кристаллов, представляющих собой смесь соединений (VI) и (VII), с т. пл.  $260\text{--}262^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр: 0.64 (с), 0.80 (с), 0.84 (с), 0.88 (с), 0.94 (с), 1.04 (с), 1.09 (с), 1.15 (с), 1.20 (с), ( $\Sigma$  21H, H28, H23, H24, H26, H25, H29, H27); 2.20 (с) и 2.28 (с) ( $\Sigma$  1H, H9 в  $18\alpha$ - и  $18\beta$ -изомерах); 2.67 (м) и 2.73 (м) ( $\Sigma$  1H, H1 в  $18\alpha$ - и  $18\beta$ -изомерах); 3.62 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.68 (1H, м, H3); 5.51 (уш. с) и 5.62 (с) ( $\Sigma$  1H, H12 в  $18\alpha$ - и  $18\beta$ -изомерах); 7.36 (2H, т,  $J$  7.0), 7.49 (1H, т,  $J$  7.0), 7.97 (2H, д,  $J$  7.0) (бензоил). Из объединенных маточников после концентрирования и перекристаллизации из смеси ацетон– $\text{MeOH}$  (1 : 1) выделено дополнительно 1.2 г кристаллов с т. пл.  $256\text{--}261^\circ\text{C}$ . Суммарный выход рацемической смеси бензоатов метиловых эфиров (VI) и (VII) составил 3.2 г (75%).

Для выделения метилового эфира 3-бензоил- $18\alpha$ -глицирретиновой кислоты (VI) 0.66 г (1.1 ммоль) полученной смеси изомеров хроматографировали на колонке ( $3.5 \times 120$  см) с силикагелем L 40/100 в системе гексан– $\text{EtOAc}$ – $\text{CH}_3\text{COOH}$  (24 : 2 : 1), контролируя чистоту элюируемых фракций ТСХ. Выделили 0.18 г хроматографически индивидуального соединения (VI) с т. пл.  $263\text{--}268^\circ\text{C}$  (из ацетона);  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр: 0.64, 0.80, 0.84, 0.88, 0.94, 1.09, 1.15 (каждый 3H, с, H28, H23, H24, H26, H25, H29, H27); 2.20 (1H, с, H9); 2.67 (1H, м, H1); 3.62 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.68 (1H, м, H3); 5.51 (1H, уш. с, H12); 7.36 (2H, т,  $J$  7.0), 7.49 (1H, т,  $J$  7.0), 7.97 (2H, д,  $J$  7.0) (бензоил), а также 0.2 г фракции со следами  $18\beta$ -изомера. Загрязненную фракцию рехроматографировали в тех же условиях, хроматографически гомогенный продукт перекристаллизовывали из ацетона, что позволило выделить еще 0.12 г соединения (VI). Суммарный выход соединения (VI) составил 32% (в расчете на исходную глицирретиновую кислоту (I)).

**$18\alpha$ -Глицирретиновая кислота (IV) из метилового эфира 3-бензоил- $18\alpha$ -глицирретиновой кислоты (VI).** Смесь метилового эфира 3-бензоил- $18\alpha$ -глицирретиновой кислоты (VI) (0.06 г, 0.1 ммоль),  $\text{NaOH}$  (0.16 г, 40 ммоль), 4 мл воды, 1 мл этиленгликоля и 5 мл  $\text{Pr}^i\text{OH}$  кипятили при перемешивании 2 ч, после охлаждения прибавляли 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до pH 3.0, и смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали, продукт дважды перекристаллизовывали из ацетона. Выход 0.038 г (0.084 ммоль, 84%), т. пл.  $360\text{--}363^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр: 0.64, 0.88, 0.97, 1.08, 1.15, 1.20, 1.29 (каждый 3H, с, H28, H23, H24, H26, H25, H29, H27); 2.20 (1H, с, H9); 2.62 (1H, м, H1); 3.15 (1H, м, H3); 5.52 (1H, уш.с, H12).

**$18\alpha$ -Глицирретиновая кислота (IV) из смеси метиловых эфиров (V) и (III)  $18\alpha$ - и  $18\beta$ -глицирретиновых кислот.** Смесь (1 : 1) соединений (V) и (III) (0.97 г, 1 ммоль  $18\alpha$ -изомера (V)),  $\text{NaOH}$  (0.64 г, 160 ммоль), 4 мл воды, 1 мл этиленгликоля и 5 мл  $\text{Pr}^i\text{OH}$  кипятили при перемешивании 2 ч, после охлаждения прибавляли 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до pH 3.0, смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали, остаток

трижды перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.092 г (0.2 ммоль, 20%); т. пл. 360–363°C (из EtOH); <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр см. выше.

**3-Кето-18 $\alpha$ -глицирретиновая кислота (VIII).** Раствор 18 $\alpha$ -глицирретиновой кислоты (IV) (0.092 г, 0.2 ммоль) в 10 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляли к раствору комплекса CrO<sub>3</sub>-Ru, приготовленного из 0.36 г CrO<sub>3</sub> по методу [13]. Смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, контролируя прохождение окисления по ТСХ, затем прибавляли 5 мл MeOH, а через 15 мин 1.0 г силикагеля и смесь упаривали досуха. Продукты реакции, адсорбированные на силикагеле, наносили на колонку (3 × 10 см) с сухим силикагелем, кетокислоту (VIII) элюировали смесью гексан-EtOAc-CH<sub>3</sub>COOH (14 : 5 : 1). Растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из EtOH. Выход 0.074 г (0.16 ммоль, 80%); т. пл. 278°C (разл.). ЯМР-спектр: 0.67, 0.88, 0.97, 1.06, 1.09, 1.17, 1.29 (каждый 3H, с, H28, H23, H24, H26, H25, H29, H27); 2.26 (1H, с, H9); 2.62 (1H, м, H1); 2.86 (1H, м, H2); 5.59 (1H, уш. с, H12).

**Метилловые эфиры 18 $\alpha$ -глицирретиновой и 3-кето-18 $\alpha$ -глицирретиновой кислот (V) и (IX).** К раствору 0.1 ммоль кислоты (IV) или (VIII) в CHCl<sub>3</sub> прибавляли порциями избыток эфирного раствора диазومتана [14], контролируя прохождение реакции ТСХ, упаривали и полученные продукты выделяли кристаллизацией из этанола.

**Метилловый эфир 18 $\alpha$ -глицирретиновой кислоты (V),** выход количественный; т. пл. 264–266°C (лит. 266–267°C [11]); <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр на рис. 1в; **метилловый эфир 3-кето-18 $\alpha$ -глицирретиновой кислоты (IX),** выход количественный; т. пл. 238–240°C; <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр: 0.72, 0.84, 0.91, 1.06, 1.09, 1.16, 1.21 (каждый 3H, с, H28, H23, H24, H26, H25, H29, H27); 2.34 (1H, с, H9); 2.78 (1H, м, H1); 2.86 (1H, м, H2); 3.68 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.60 (1H, уш. с, H12).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 00-04-48643 и 01-04-48504) и

Правительства Москвы (договор № ГА-35/01 с ОАО "МКНТ").

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. // Биоорганич. химия. 1997. Т. 23. С. 691–709.
2. Sato H., Goto W., Yamamura J., Kurokawa M., Kageyama S., Takahara T., Watanabe A., Shiraki K. // Antiviral Res. 1996. V. 30. P. 171–177.
3. Ploeger B., Mensinga T., Sips A., Seinen W., Meulenbelt J., DeJongh J. // Drug Metab. Rev. 2001. V. 33. P. 125–134.
4. Olukoga A., Donaldson D. // J. R. Soc. Health. 2000. V. 120. P. 83–89.
5. Shibata S. // Yakugaku Zasshi. 2000. V. 120. P. 849–862.
6. Paolini M., Barillari J., Broccoli M., Pozzetti L., Perocco P., Cantelli-Forti G. // Cancer Lett. 1999. V. 145. P. 35–42.
7. Okamoto T., Kanda T. // Int. J. Mol. Med. 1999. V. 4. P. 149–152.
8. Ипатова О.М., Торховская Т.И., Княжев В.А., Карузина И.И., Бачманова Г.И., Гусева М.К., Арчаков А.И. // Вопр. мед. химии. 1998. Т. 44. С. 537–543.
9. Игнатов Д.В., Сергеева Е.А., Кладель Т., Стальс Б., Медведева Н.В., Ипатова О.М., Мишарин А.Ю., Арчаков А.И. Мат. межд. конгресса "Биотехнология". Москва, 2002. С. 241.
10. Beaton J.M., Spring F.S. // J. Chem. Soc. 1955. P. 3126–3131.
11. Duddeck H., Elgamal M.H.A., Ricca G.S., Danieli B., Palmisano G. // Org. Magn. Reson. 1978. V. 11. P. 130–139.
12. Ullah N., Seebacher W., Haslinger E., Jurenitsh J., Rauchensteiner K., Weis R. // Monatsh. Chem. 2002. V. 133. P. 139–150.
13. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. М.: Мир, 1978. Т. 7. С. 636–638.
14. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. М.: Мир, 1971. Т. 1. С. 178.

## A Simple Method for Preparation of 18 $\alpha$ -Glycyrrhetic Acid and Its Derivatives

D. V. Ignatov\*, Yu. I. Prokof'ev\*, O. M. Ipatova\*, V. P. Timofeev\*\*,  
N. V. Medvedeva\*, and A. Yu. Misharin\*\*

\* Phone: +7 (095) 246-3375; e-mail: misharin@ibmh.msk.su

\* Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences,  
Pogodinskaya ul. 10, Moscow, 119832 Russia

\*\* Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, GSP Moscow, 117984 Russia

Treatment of 18 $\beta$ -glycyrrhizic acid with a methanolic solution of HCl resulted in a 1 : 1 mixture of methyl esters of 18 $\alpha$ - and 18 $\beta$ -glycyrrhetic acids. Benzoylation of the mixture led to methyl esters of 3-benzoyl-18 $\alpha$ -glycyrrhetic acid and 3-benzoyl-18 $\beta$ -glycyrrhetic acid, which were separated by chromatography on silica gel. 18 $\alpha$ -Glycyrrhetic acid was prepared by alkaline hydrolysis of methyl 3-benzoyl-18 $\alpha$ -glycyrrhetinate and was further used for the syntheses of 3-keto-18 $\alpha$ -glycyrrhetic acid and methyl esters of 18 $\alpha$ -glycyrrhetic acid and 3-keto-18 $\alpha$ -glycyrrhetic acid. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2003, vol. 29, no. 4; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: 18 $\alpha$ -glycyrrhetic acid, terpenoids