

Э. Р. Каримова (к.х.н., доц.)¹, Т. Р. Нугуманов (к.х.н., н.с.)^{2а}, Л. А. Балтина (д.х.н., проф., в.н.с.)^{2б}

СИНТЕЗ БУТИЛОВОГО ЭФИРА 2,3-СЕКО-2,3-ДИМЕТОКСИ-18 β H-ОЛЕАН-12-ЕН-2,3,30- ТРИОВОЙ КИСЛОТЫ РЕАКЦИЕЙ ОЗОНОЛИЗА

¹ Уфимский университет науки и технологий, кафедра неорганической и технической химии
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32; e-mail: elza-karimova@mail.ru

² Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
^а лаборатория физико-химических методов анализа; ^б лаборатория биоорганической химии и катализа
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: baltina@anrb.ru

E. R. Karimova¹, T. R. Nugumanov², L. A. Baltina²

SYNTHESIS OF BUTYL ESTER OF 2,3-SECO-DIMETHOXY- 18 β H-OLEAN-12-EN-2,3,30-TRIOIC ACID BY OZONOLYSIS REACTION

¹ Ufa University of Science and Technology

32, Zaki Validi Str., 450076, Ufa, Russia; e-mail: elza-karimova@mail.ru

² Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the RAS
71, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: baltina@anrb.ru

Представлен синтез и описаны 2D-ЯМР-спектры нового 2,3-секо-производного бутилового эфира 18 β -глицирретовой кислоты (ГЛК), полученного методом озонлиза. В качестве стартового соединения использовали 3-оксо-производное бутилового эфира ГЛК, которое превращали в 2-оксиметилен-3,11-диоксо-18 β H-олеан-12-ен-30-овую кислоту обработкой 30%-ным раствором NaOMe в метаноле и этилформиатом с выходом 84%. Исчерпывающий озонлиз последнего в CH₂Cl₂ при минус 30 °C привел к образованию целевого 2,3-секо-производного, выделенного колоночной хроматографией с выходом 54%. Работа расширяет возможности применения реакции озонлиза для получения новых биологически активных соединений на основе глицирретовой кислоты, перспективных для разработки противоопухолевых, противовоспалительных, противовирусных и других агентов.

Ключевые слова: глицирретовая кислота; озонлиз; 2,3-секо-производное; синтез; тритерпеноиды; ЯМР-спектры

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект 22-43-08002 MNK-MOST) с использованием оборудования ЦКП «Химия».

The article describes the synthesis of a new 2,3-seco-derivative of butyl ester of 18 β -glycyrrhetic acid (GLA) obtained by ozonolysis. The starting compound was 3-oxo-derivative of butyl ester of GLA, which was converted into 2-oxymethylene-3,11-dioxo-18 β H-olean-12-ene-30-oic acid by treatment with 30% NaOMe solution in methanol and ethyl formate with a yield of 84%. Exhaustive ozonolysis of the latter in CH₂Cl₂ at minus 30 °C led to the formation of the target 2,3-seco-derivative, isolated by column chromatography with a yield of 54%. The work expands the possibilities of using the ozonolysis reaction for the preparation of new biologically active compounds based on glycyrrhetic acid, promising for the development of antitumor, anti-inflammatory, antiviral and other agents.

Key words: glycyrrhetic acid; NMR spectra; ozonolysis; 2,3-seco-derivative; synthesis; triterpenoids

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project 22-43-08002 MNK-MOST) using equipment from the Chemistry Center for Collective Use.

Дата поступления 14.10.25

Одним из лидирующих представителей пентациклических тритерпеноидов олеананового типа с широким спектром фармакологической активности является 18β -глицирретовая кислота (ГЛК) (3β -гидрокси-11-оксо-олеан-12-ен-30-овая кислота) – агликон глицирризиновой кислоты – основного сапонина корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и уральской (*GL. uralensis* Fisher)¹. Одним из перспективных путей получения производных ГЛК с противоопухолевой^{2, 3}, противовоспалительной и противомикробной⁴, противоязвенной⁵, гипогликемической⁶ и противовирусной^{7, 8} активностью является модификация кольца А тритерпеноида. Синтез А-секо-тритерпеноидов перспективен в плане получения новых эффективных противовирусных противоопухолевых агентов^{9–11}.

В продолжение наших работ по синтезу А-модифицированных производных ГЛК^{5–8, 12–14} мы сообщаем о синтезе нового 2,3-секо-производного бутилового эфира ГЛК с использованием реакции озонлиза. Исходным соединением являлся бутиловый эфир ГЛК **1**, который окисляли пиридиный дихроматом (PDC) в 3-оксо-производное **2** при комнатной температуре (RT) согласно¹⁴. Взаимодействием 3-оксо-производного **2** с этилформиатом в бензоле в присутствии 30%-ного NaOMe/MeOH получали бутиловый эфир 2-оксиметилен-3,11-диоксо-18 β H-олеан-12-ен-30-овой кислоты **3** с выходом 84% (схема 1).

Исчерпывающий озонлиз соединения **3** в хлористом метиле при минус 30 °С привел к образованию 2,3-секо-производного **4a** и смеси минорных продуктов окисления. После обработки продукта реакции эфирным раствором диазометана колоночной хроматографией (КХ) на силика-

геле выделили и идентифицировали основной продукт реакции **4** (выход 54%).

Структура соединений **3** и **4** подтверждена спектрами ЯМР ^1H (500 МГц) и ^{13}C (125 МГц) с двумерной корреляцией (COSY, HSQC, HMBC). Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **3** олефиновый протон H-12 (5.71 м.д.) в спектре HMBC взаимодействует с углеродными атомами с химическими сдвигами (ХС) 59.60 (C-9), 43.30 (C-14), 48.35 (C-18). Протон при C-18 (δ 48.35 м.д. по HSQC) с δ 2.16 м.д. показывает дальнейшее взаимодействие с атомом углерода C-12 (128.45 м.д.), C-19 (41.17 м.д.), C-13 (170.08 м.д.), C-16 (26.36 м.д.), C-17 (31.80 м.д.), CH₃-28 (28.58 м.д.). Сигнал карбоксильной группы при C-30 с ХС 176.44 м.д. дает кросс-пики с протонами при 4.04–4.18 м.д. (OCH₂), 1.15 м.д. (CH₃-29) в спектре HMBC. Сигнал протонов метильной группы CH₃-28 с δ 0.83 м.д. (δ 28.58 м.д.) дает кросс-пики в спектре HMBC с углеродными атомами с ХС 37.70 м.д. (C-22), 48.35 м.д. (C-18), 31.80 м.д. (C-17), 26.36 м.д. (C-16). Метильная группа со значением δ 1.38 м.д. в спектре ЯМР ^1H и 23.22 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C имеет дальние взаимодействия с углеродными атомами с δ 44.95 м.д. (C-8), 43.30 м.д. (C-14), 170.08 м.д. (C-13) и 26.49 м.д. (C-15) в спектре HMBC и относится к C-27. Сигнал протонов метильной группы CH₃-23 с δ 1.21 м.д. (δ 28.39 м.д.) дает кросс-пики в спектре HMBC с углеродными атомами с ХС 189.53 м.д. (C-3), 39.99 м.д. (C-4), 52.19 м.д. (C-5), 20.89 м.д. (CH₃-24). Протон с ХС 8.63 м.д. принадлежит атому C-35 (δ 188.88 м.д. по HSQC), который имеет дальнейшее взаимодействие с сигналами атомов C-3 (189.53 м.д.) и C-1 (39.71 м.д.). Протон с ХС 3.47 м.д. принадлежит атому углерода C-1 (δ 39.71 м.д. по HSQC). Он имеет

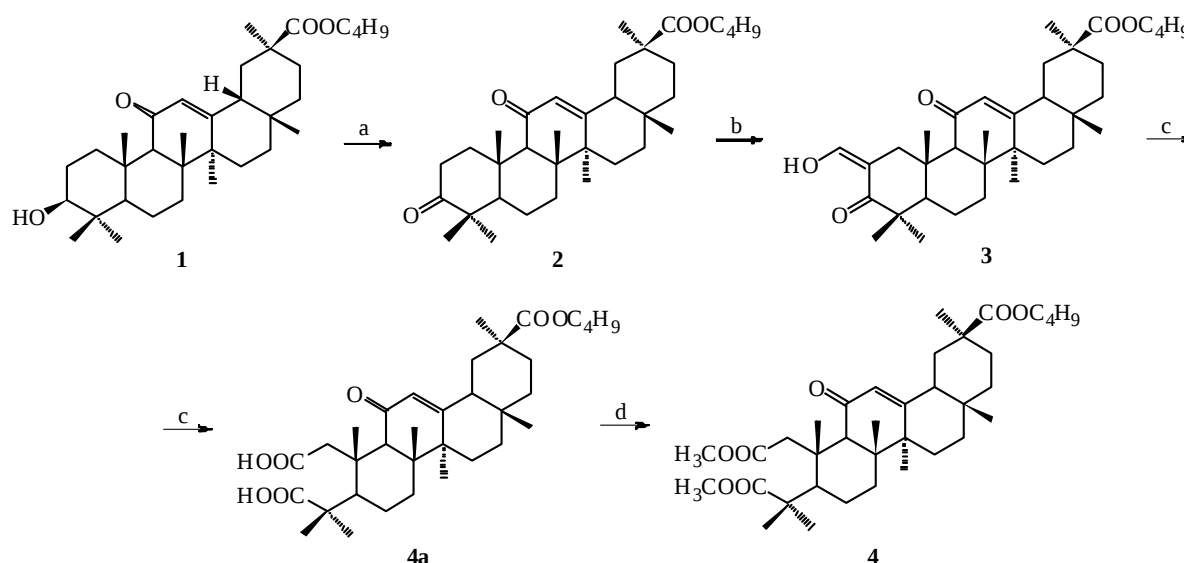


Схема 1. Синтез 2,3-секо-производного бутилового эфира ГЛК. Условия и реагенты: a – PDC, CH₂Cl₂, RT; b – HCOOC₂H₅, бензол, 30%-ный NaOMe/MeOH; c – O₃, CH₂Cl₂, минус 30 °С; d – CH₂N₂/Et₂O, CH₂Cl₂, RT

дальнее взаимодействие с сигналами атомов C-10 (36.19 м.д.), C-5 (52.19 м.д.), C-ОН (188.88 м.д.), C-3 (189.53 м.д.), (CH₃-25 (14.89 м.д.) и C-2 (105.79 м.д.).

В спектре ЯМР ¹H соединения **4** содержатся сигналы двух метокси-групп при δ 3.59 и 3.62 м.д., которые в спектре ЯМР ¹³C коррелируют с сигналами 50.54 и 51.83 м.д., соответственно. Карбонильные атомы углерода C-2 и C-3 имеют значения ХС 173.27 и 179.45 м.д., соответственно. Олефиновый протон H-12 (5.62 м.д.) в спектре НМВС взаимодействует с углеродными атомами с химическими сдвигами 53.18 (C-9), 43.81 (C-14), 48.25 (C-18). Протон при C-18 (δ 48.25 м.д. по HSQC) с δ 2.12-2.14 м.д. показывает дальнейшее взаимодействие с атомом углерода C-12 (128.72 м.д.), C-19 (41.04 м.д.), C-13 (169.21 м.д.), C-16 (26.43 м.д.), C-17 (31.87 м.д.), CH₃-28 (28.30 м.д.). Синглетный протон со значением δ 4.17 м.д. связан с C-9 (53.18 м.д.). Сигнал карбоксильной группы при C-30 с ХС 176.42 м.д. дает кросс-пики с протонами 4.03-4.15 м.д. (ОСН₂), 1.13 м.д. (CH₃-29) в спектре НМВС. Сигнал протонов метильной группы CH₃-28 с δ 0.81 м.д. (δ 28.56 м.д.) дает кросс-пики в спектре НМВС с углеродными атомами с ХС 37.72 м.д. (C-22), 48.25 м.д. (C-18), 31.87 м.д. (C-17), 26.46 м.д. (C-16). Метильная группа со значением δ 1.46 м.д. в спектре ЯМР ¹H и 23.22 м.д. в спектре ЯМР ¹³C имеет дальние взаимодействия с углеродными атомами с δ 45.26 м.д. (C-8), 43.81 м.д. (C-14), 169.21 м.д. (C-13) и 26.43 м.д. (C-15) в спектре НМВС и относится к C-27. Сигнал протонов метильной группы CH₃-23 с δ 1.22 м.д. (δ 28.57

м.д.) дает кросс-пики в спектре НМВС с углеродными атомами с ХС 179.45 м.д. (C-3), 45.52 м.д. (C-4), 48.34 м.д. (C-5), 23.05 м.д. (CH₃-24). Протоны с ХС 3.87 м.д. и 2.25 м.д. принадлежат атому углерода C-1 (δ 41.46 м.д. по HSQC). Они имеют дальнейшее взаимодействие с сигналами атомов C-9 (53.18 м.д.), C-10 (40.82 м.д.), C-5 (48.34 м.д.), CH₃-25 (19.61 м.д.) и C-2 (173.27 м.д.). Значимые корреляции НМВС спектра для соединения **4** показаны на рис. 1. Молекулярный ион [M+H]⁺ 601.5 соответствует молекулярному весу соединения **5**, равному 600.8.

Таким образом, реакции озонлиза позволяют на основе доступных природных соединений растительного происхождения получать новые А-модифицированных производные глицирретовой кислоты, перспективные для разработки противоопухолевых, противовоспалительных, противовирусных и других препаратов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance-III 500 и AMX-300 в CDCl₃ с тетраметилсианом (ТМС) в качестве внутреннего стандарта. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР были сделаны методами корреляционной 2D-спектроскопии (COSY, HSQC, НМВС).

Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 (США) при длине волны 589 нм. Температуры плавления определяли на микростолике Boetius.

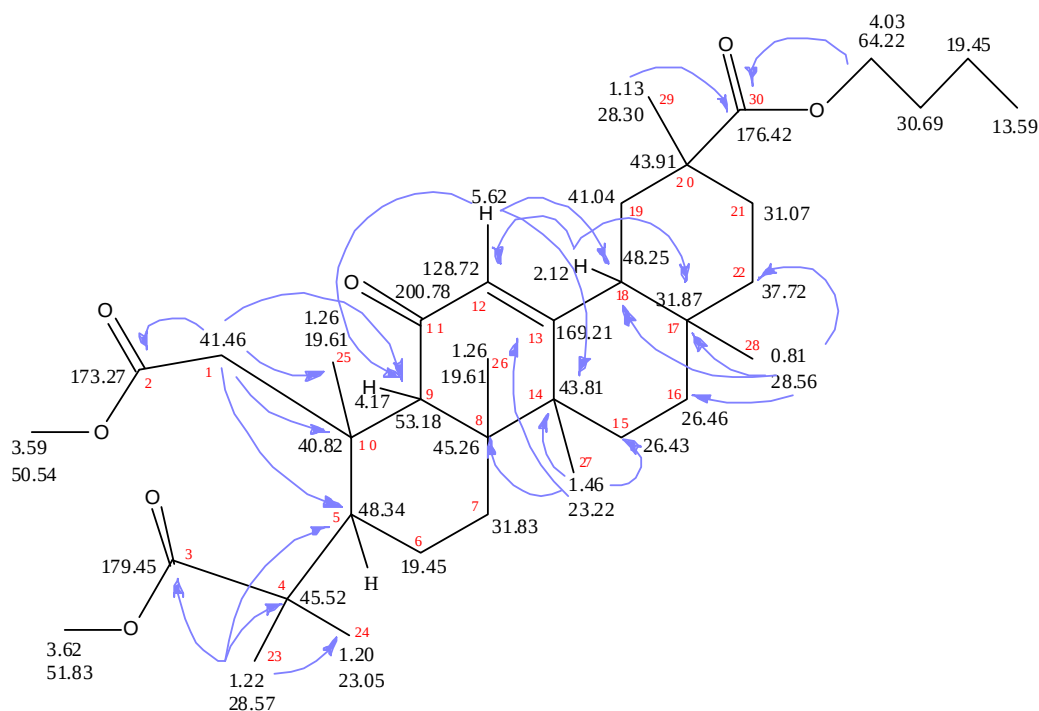


Рис. 1. Значимые НМВС-корреляции для соединения **4**

Молекулярные ионы определяли методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии (LC-MS) на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 в режиме химической ионизации при атмосферном давлении в виде растворов в ацетонитриле.

ТСХ проводили на пластинках Сорбфил (Сорбполимер, Россия) с использованием смеси бензол-этанол (10:1, *v/v*) или гексан-этилацетат (5:1, *v/v*). Пятна веществ обнаруживали 20%-ным раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 210–220 °С в течение 2–3 мин. КХ проводили на силикагеле КСК (фракция 50–150 меш, сухая классификация, Сорбполимер, Россия).

ГЛК получали гидролизом ГК 5% серной кислотой ¹⁵, бутиловый эфир **2** – реакцией ГЛК с бромистым бутилом в ДМФА в присутствии K₂CO₃ ¹⁴. *T*_{пл.} 160–162 °С; лит. ¹⁴. *T*_{пл.} 158–160 °С. 3-Оксо-производное бутилового эфира ГЛК **3** получали окислением бутилового эфира ГЛК пиридиний дихроматом (PDC) в хлористом метиле при комнатной температуре ¹⁴. *T*_{пл.} 127–129 °С, лит. ¹⁴. *T*_{пл.} 128–130 °С.

Растворители очищали по известным методам ¹⁶.

Бутиловый эфир 2-оксиметилен-3,11-диоксо-18βН-олеан-12-ен-30-овая кислота (3). К раствору 1.04 г (2 ммоль) бутилового эфира 3-кетогЛК **2** в 40 мл сухого бензола прибавили 10 мл 30%-ного раствора NaOMe в метаноле, 20 мл этилформиата и перемешивали при комнатной температуре (20–22 °С) в течение 12 ч с контролем по ТСХ. Реакционную смесь вылили в 200 мл холодной воды, подкислили 5% соляной кислотой и отделили органическую фазу. Водную фазу экстрагировали бензолом (50 мл), бензольные экстракты объединили, промыли водой и сушили над безводным MgSO₄. Упарили растворитель и получили 1.33 г сырого продукта, который кристаллизовали из водного этанола. Выход 0.92 г (84%). *R*_f 0.82 (бензол-этанол, 20:1). *T*_{пл.} 154–156 °С, *[α]*_D²⁰ +260° (с 0.06, CH₂Cl₂); ИК-спектр (*ν*, см⁻¹): 1724, 1664, 1620, 1585, 1462, 1377. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, *δ*, м.д.): 14.87 (1H, с, OH), 8.63 (1H, с, HO–C=), 5.71 (1H, с, H-12), 4.18–4.04 (2H, м, CH₂-31), 3.47 (1H, д, 2*J* = 14.8 Гц, H-1_b), 2.45 (1H, с, H-9), 2.16 (1H, дд, 3*J* = 4.3, 13.5 Гц, H-18), 2.09–1.91 (4H, м, H-16_b, H-21_b, H-1_a, H-19_b), 1.90–1.81 (1H, м, H-15_b), 1.71–1.66 (1H, м, H-7_b), 1.66–1.57 (3H, м, 2CH₂-32, H-19_a), 1.56–1.46 (3H, м, H-7_a, 2CH₂-33), 1.38 (3H, с, CH₃-27), 1.45–1.28 (5H, м, H-6, H-22, H-21_a), 1.21 (3H, с, CH₃-23), 1.25–1.20 (1H, м, H-15_a), 1.16 (3H, с, CH₃-24), 1.15 (6H, с, CH₃-26, CH₃-29), 1.14 (3H, с, CH₃-25), 1.07–1.00 (1H, м, H-16_a), 0.96 (3H, т, 3*J* = 7.2 Гц, CH₃-34), 0.83 (3H, с, CH₃-28). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃, *δ*, м.д.): 199.54 (C-11), 189.53 (C-3), 188.88 (C-35), 176.44 (C-30), 170.08 (C-13), 128.45 (C-12), 105.79 (C-2), 64.25 (C-31), 56.60 (C-9), 52.19 (O5), 48.35 (C-18), 44.95 (C-8), 43.97 (C-20), 43.30 (C-14), 41.17 (C-19), 39.99 (C4), 39.71 (C1), 37.70 (C-22), 36.19 (C-10), 31.85 (C-17), 31.66 (C-7), 31.13 (C-32), 31.07 (C-21), 28.39 (C-23), 28.35 (C-29), 28.58 (C-28), 26.49 (C-16), 26.36 (C-15), 23.22 (C-27), 20.89 (C-24), 19.20 (C-6), 18.77 (C-33), 18.24 (C-26), 14.89 (C-25), 13.70 (C-34). LS-MS, *m/z*: [M+H]⁺ 553.5; [M-H][–] 551.5. C₃₅H₅₂O₅. M = 552.77.

Озонолиз соединения 3. Соединение **3** (0.55 г, 1 ммоль) растворили в 50 мл хлористого метилена, охладили до минус 30 °С и пропускали озон до исчезновения исходного вещества (ТСХ-контроль). Упарили растворитель, твердый остаток растворили в 30 мл этилацетата и обработали эфирным раствором диазометана до устойчивой желтой окраски. После упаривания растворителем сухой остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя градиентной смесью гексана-ацетона (20:1→5:1) (*v/v*). Индивидуальные по ТСХ фракции объединили и упарили.

Бутиловый эфир 2,3-секо-2,3-диметокси-18βН-олеан-12-ен-2,3,30-триовая кислота (4). Выход 0.35 г (54%) (аморфное вещество). *R*_f = 0.57 (бензол-этанол, 10:1); *[α]*_D²⁰ +98° (с 0.1, CHCl₃). ИК-спектр (*ν*, см⁻¹): 1729, 1657, 1458, 1437, 1386. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, *δ*, м.д.): 5.62 (1H, с, H-12), 4.17 (1H, с, H-9), 4.15–4.03 (2H, м, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.87 (1H, д, *J* = 19.7 Гц, H-1_b), 3.62 (3H, с, OCH₃), 3.59 (3H, с, OCH₃), 2.38–2.35 (1H, м, H-5), 2.25 (1H, д, *J* = 19.7 Гц, H-1_a), 2.14–2.12 (1H, м, H-18), 2.08–2.03 (1H, м, H-15_b), 2.03–1.96 (2H, м, H-7_b, H-21_b), 1.96–1.91 (1H, м, H-19_b), 1.86–1.79 (1H, м, H-16_b), 1.67–1.59 (2H, м, H-19_a, CH₂-Bu), 1.59–1.55 (4H, м, 2H-6, 2CH₂-Bu), 1.46 (3H, с, CH₃-27), 1.44–1.35 (2H, м, 2H-22), 1.35–1.28 (2H, м, H-7_a, H-21_a), 1.26 (3H, с, CH₃-26), 1.22 (3H, с, CH₃-24), 1.24–1.20 (1H, м, H-16_a), 1.20 (3H, с, CH₃-23), 1.13 (6H, с, CH₃-25, CH₃-29), 1.07–1.00 (1H, м, H-15_a), 0.94 (3H, т, *J* = 7.2 Гц, CH₃-Bu), 0.81 (3H, с, CH₃-28). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, *δ*, м.д.): 200.78 (C-11), 179.45 (C-3), 176.42 (C-30), 173.27 (C-2), 169.21 (C-13), 128.72 (C-12), 64.22 (CH₂-31), 53.18 (C-9), 51.83 (OCH₃-35), 50.54 (OCH₃-36), 48.34 (C-5), 48.25 (C-18), 45.52 (C-4), 45.26 (C-8), 43.91 (C-20), 43.81 (C-14), 41.46 (C-1), 40.82 (C-10), 41.04 (C-19), 37.72 (C-22), 31.87 (C-17), 31.83 (C-7), 31.07 (C-21), 28.56 (C-28), 28.30 (C-29), 28.57 (C-24), 26.46 (C-16), 26.43 (C-15), 23.05 (C-23), 23.22 (C-27), 19.45 (C-6), 19.61 (C-25). 18.54 (C-26). LS-MS, *m/z* [M+H]⁺ 601.5. C₃₆H₅₆O₇. M = 600.83.

Литература

1. Pottathil Sh., Girdhari L.G., Manu Sh., Shahzad Kh., Manoj G. et. al. Pharmacological Features of 18 β -Glycyrrhetic Acid: A Pentacyclic Triterpenoid of Therapeutic Potential // *Plants*.– 2023.– V.12, №5.– P.1086.
2. Xu B., Wu G.-R., Zhang X.-Y., Yan M.-M., Zhao R. et. al. An Overview of Structurally Modified Glycyrrhetic Acid Derivatives as Antitumor Agents // *Molecules*.– 2017.– V.22, №6.– Pp.924-948.
3. Roohbakhsh A., Iranshahy M., Iranshahi M. Glycyrrhetic Acid and Its Derivatives: Anti-Cancer and Cancer Chemopreventive Properties, Mechanisms of Action and Structure-Cytotoxic Activity Relationship // *Curr. Med. Chem.*– 2016.– V.23, №5.– Pp.498-517.
4. Yang Y., Zhu Q., Zhong Y., Cui X., Jiang Z., Wu P. et. al. Synthesis, anti-microbial and anti-inflammatory activities of 18 β -glycyrrhetic acid derivatives // *Bioorg. Chem.*– 2020.– V.101.– P.103985.
5. Baltina L.A., Sapozhnikova T.A., Khisamutdinova R.Yu., Mikhailova L.R., Kondratenko R.M. Antiulcer Activity of 3-Hydroxyimino Derivatives of Minor Triterpenoids of Licorice Root // *Pharm. Chem. J.*– 2022.– V.56, №2.– Pp.163-166.
6. Baltina L.A., Budaev A.S., Mikhailova L.R., Baltina L.A. Jr. et. al. New Stereoisomeric Glycyrrhetic Acid Derivatives and their Hypoglycemic Activity // *Chem. Nat. Comp.*– 2014.– V.50.– Pp.1042-1046.
7. Baltina L.A., Lai H.-Ch., Liu Y.-Ch., Huang S.-H., Hour M.-J., Baltina L.A. Jr., Nugumanov T.R. et. al. Glycyrrhetic acid derivatives as Zika virus inhibitors: Synthesis and antiviral activity *in vitro* // *Bioorg. Med. Chem.*– 2021.– V.41.– P.116204.
8. Zuo J., Meng T., Wang Y., Tang W. A Review of the Antiviral Activities of Glycyrrhizic Acid, Glycyrrhetic Acid and Glycyrrhetic Acid Monoglucuronide // *Pharmaceutics*.– 2023.– V.16.– P.641.
9. Grishko V., Galaiko N.V., Tolmacheva I.A., Kucherov I.I., Eremin V.F. et. al. Functionalization, cyclization and antiviral activity of A-secotriterpenoids // *Eur. J. Med. Chem.*– 2014.– V.83.– P.601.
10. Pan B.-W., Zheng L.-L., Shi Y., Dong Zh.-Ch., Feng T.-T. et. al. Synthesis and Antiviral and Antitumor Activities of Novel 18 β -Glycyrrhetic Acid Derivatives // *Int. J. Mol. Sci.*– 2023.– V.24.– P.15012.
11. Wei Y., Ma C.-M., Hattori M. Synthesis and evaluation of A-seco-type triterpenoids for anti-HIV-1 protease activity // *Eur. J. Med. Chem.*– 2009.– V.44.– P.4112.
12. Baltina L.A., Baltina L.A. jr., Nugumanov T.R., Karimova E.R. Synthesis of 2-Arylidene-3-Oxo-Derivatives of Glycyrrhetic Acid // *Chem. Nat. Compds.*– 2022.– V.58, №4.– Pp.669-673.
13. Karimova E.R., Baltina L.A., Nugumanov T.R., Medvedeva N.I., Spirikhin L.V., Kukovinets O.S. Synthesis of New A-Seco-Derivatives of Methyl Glycyrrhetinate // *Chem. Nat. Compds.*– 2024.– V.60, №4.– Pp.657-661.
14. Baltina L.A., Shayakhmetova D.M., Baltina L.A. jr., Nugumanov T.R. Synthesis of a 1,2,3-Thiadiazole of Butyl Glycyrrhetinate // *Chem. Nat. Compd.*– 2019.– V.55, №4.– Pp.692-695.
15. Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Путиева Ж.М., Кондратенко Р.М., Краснова Л.В., Толстикова Г.А. Гидролиз β -глицирризиновой кислоты // *Хим.-фарм. журн.*– 1996.– Т.30, №4.– С.47-49.
16. Гордон А., Форд Р. Спутник химика.– М.: Мир, 1976.– 541 с.

References

1. Pottathil Sh., Girdhari L.G., Manu Sh., Shahzad Kh., Manoj G. et. al. [Pharmacological Features of 18 β -Glycyrrhetic Acid: A Pentacyclic Triterpenoid of Therapeutic Potential]. *Plants*, 2023, vol.12, no.5, pp.1086.
2. Xu B., Wu G.-R., Zhang X.-Y., Yan M.-M., Zhao R. et. al. [An Overview of Structurally Modified Glycyrrhetic Acid Derivatives as Antitumor Agents]. *Molecules*, 2017, vol.22, no.6, pp.924-948.
3. Roohbakhsh A., Iranshahy M., Iranshahi M. [Glycyrrhetic Acid and Its Derivatives: Anti-Cancer and Cancer Chemopreventive Properties, Mechanisms of Action and Structure-Cytotoxic Activity Relationship]. *Curr. Med. Chem.*, 2016, vol.23, no.5, pp.498-517.
4. Yang Y., Zhu Q., Zhong Y., Cui X., Jiang Z., Wu P. et. al. [Synthesis, anti-microbial and anti-inflammatory activities of 18 β -glycyrrhetic acid derivatives]. *Bioorg. Chem.*, 2020, vol.101, p.103985.
5. Baltina L.A., Sapozhnikova T.A., Khisamutdinova R.Yu., Mikhailova L.R., Kondratenko R.M. [Antiulcer Activity of 3-Hydroxyimino Derivatives of Minor Triterpenoids of Licorice Root]. *Pharm. Chem. J.*, 2022, vol.56, no.2, pp.163-166.
6. Baltina L.A., Budaev A.S., Mikhailova L.R., Baltina L.A. Jr. et. al. [New Stereoisomeric Glycyrrhetic Acid Derivatives and their Hypoglycemic Activity]. *Chem. Nat. Comp.*, 2014, vol.50, pp.1042-1046.
7. Baltina L.A., Lai H.-Ch., Liu Y.-Ch., Huang S.-H., Hour M.-J., Baltina L.A. Jr., Nugumanov T.R. et. al. [Glycyrrhetic acid derivatives as Zika virus inhibitors: Synthesis and antiviral activity *in vitro*]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2021, vol.41, p.116204.
8. Zuo J., Meng T., Wang Y., Tang W. [A Review of the Antiviral Activities of Glycyrrhizic Acid, Glycyrrhetic Acid and Glycyrrhetic Acid Monoglucuronide]. *Pharmaceutics*, 2023, vol.16, p.641.
9. Grishko V., Galaiko N.V., Tolmacheva I.A., Kucherov I.I., Eremin V.F. et. al. [Functionalization, cyclization and antiviral activity of A-secotriterpenoids]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, vol.83, p.601.
10. Pan B.-W., Zheng L.-L., Shi Y., Dong Zh.-Ch., Feng T.-T. et. al. [Synthesis and Antiviral and Antitumor Activities of Novel 18 β -Glycyrrhetic Acid Derivatives]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol.24, p.15012.
11. Wei Y., Ma C.-M., Hattori M. [Synthesis and evaluation of A-seco-type triterpenoids for anti-HIV-1 protease activity]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, vol.44, p.4112.
12. Baltina L.A., Baltina L.A. jr., Nugumanov T.R., Karimova E.R. [Synthesis of 2-Arylidene-3-Oxo-Derivatives of Glycyrrhetic Acid]. *Chem. Nat. Compds.*, 2022, vol.58, no.4, pp.669-673.
13. Karimova E.R., Baltina L.A., Nugumanov T.R., Medvedeva N.I., Spirikhin L.V., Kukovinets O.S. [Synthesis of New A-Seco-Derivatives of Methyl Glycyrrhetinate]. *Chem. Nat. Compds.*, 2024, vol.60, no.4, pp.657-661.
14. Baltina L.A., Shayakhmetova D.M., Baltina L.A. jr., Nugumanov T.R. [Synthesis of a 1,2,3-Thiadiazole of Butyl Glycyrrhetinate]. *Chem. Nat. Compd.*, 2019, vol.55, no.4, pp.692-695.
15. Baltina L.A., Flekhter O.B., Putieva Zh.M., Kondratenko R.M., Krasnova L.V., Tolstikov G.A. *Gidroliz β -glicsirrizinovoy kisloty* [Hydrolysis of β -glycyrrhizic acid]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and pharmaceutical journal], 1996, vol.30, no.4, pp.47-49.
16. Gordon A., Ford R. *Sputnik khimika* [The Chemist's Companion]. Moscow, Mir Publ., 1976, 541 p.